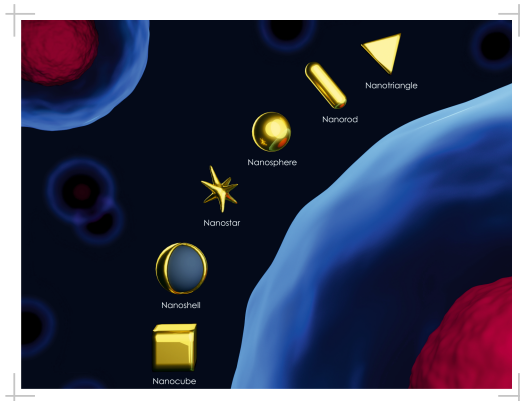


Signalverhalten von Gold- und Eisen-  
Nanopartikel-Kontrastmittel in der  
Magnetresonanztomografie und  
der Computertomografie



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Martin Kramer

# **Signalverhalten von Gold- und Eisen-Nanopartikel-Kontrastmittel in der Magnetresonanztomografie und der Computertomografie**

## **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Franziska Schmied**

Tierärztin aus Nordhausen

Gießen 2018

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold

Tag der Disputation: 11.07.2018



*Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden.*

*Es ist nicht genug zu wollen, man muss es auch tun.*

(Johann Wolfgang von Goethe)

**Gewidmet meinen Eltern,  
meinem Freund Robert  
und Synke und Torsten Buchmann**

„Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Franziska Schmied

## A. INHALTSVERZEICHNIS

<b>A. INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>B. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>9</b>
<b>C. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>14</b>
<b>D. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>14</b>
<b>E. EINLEITUNG .....</b>	<b>31</b>
<b>F. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>33</b>
<b>1 Nanopartikel .....</b>	<b>33</b>
1.1 Eisenoxidanopartikel .....	34
1.1.1 Synthese von Eisenoxidanopartikeln .....	35
1.1.2 Eisenoxidanopartikel in humanen MSC .....	35
1.2 Goldnanopartikel .....	36
1.2.1 Synthese von Goldnanopartikeln .....	36
1.2.2 Goldnanopartikel in humanen MSCs .....	37
1.3 Synthese von Goldnanostäbchen .....	37
1.4 Einsatz von Nanopartikeln in der Medizin .....	38
1.5 Toxizität von Nanopartikeln .....	39
<b>2 Stammzellen .....</b>	<b>40</b>
2.1 Mesenchymale Stammzellen .....	40
2.2 Canine mesenchymale Stammzellen .....	42
2.3 Therapieoptionen MSCs beim Hund .....	43
2.4 Differenzierung ASCs .....	44
2.4.1 Verschiedene Arten der Stammzellmarkierung und deren Nachverfolgung bzw. Darstellung .....	48
<b>3 Computertomografie .....</b>	<b>52</b>
3.1 Funktionsweise eines Computertomografen .....	52
3.1.1 Kollimatoren, Filter und Abschirmung .....	53
3.1.2 Detektor .....	54
3.2 Artefakte in der Computertomografie .....	58
3.2.1 Strahlungsaufhärungsartefakt .....	59
3.2.2 Aliasing (Unterabtastung) .....	59
3.2.3 Partialvolumenartefakt .....	60
3.2.4 Bewegungsartefakte .....	60
3.2.5 Truncated view artifact .....	61
3.2.6 Ringartefakte .....	61
3.2.7 Detektorfehler .....	61
3.2.8 Spiralartefakt (Windmühlenartefakt) .....	62
3.2.9 Kegelstrahlartefakt .....	62
3.2.10 <i>Rebound</i> -Artefakt .....	62
<b>4 Magnetresonanztomografie .....</b>	<b>63</b>
4.1 Funktionsweise eines Magnetresonanztomografen .....	63
4.1.1 K-Raum .....	65
4.2 Artefakte im Magnetresonanztomografen .....	66
4.2.1 Bewegungsartefakte (Ghost-Artefakt) .....	66
4.2.2 Suszeptibilitätsartefakt .....	67
4.2.3 Einfaltungsartefakt .....	67
4.2.4 Chemical shift Artefakt .....	68
4.2.5 Truncated view Artefakt .....	68
4.2.6 Flussartefakte .....	68
4.2.7 Aliasing Artefakte .....	69
4.2.8 Reißverschlussartefakte .....	69
4.2.9 Partialvolumenartefakt .....	69
<b>G. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>71</b>

<b>5</b>	<b>Material.....</b>	<b>71</b>
5.1	Liste der Chemikalien.....	71
5.2	Liste der Materialien und Geräte .....	72
<b>6</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>73</b>
6.1	Vorversuche .....	73
6.1.1	Isolation, Expansion und Kultur caniner mesenchymaler Stammzellen (MSCs).....	73
6.1.2	Agarosegel-Phantom CT- und MRT-Untersuchung .....	75
6.2	Versuche .....	75
6.2.1	Nanopartikelherstellung .....	75
6.2.1.1	Herstellung von Eisenoxidnanopartikeln .....	76
6.2.1.2	Herstellung von Goldnanopartikeln .....	76
6.2.2	Nanopartikelverdünnung .....	77
6.2.3	Computertomografische Untersuchung.....	78
6.2.3.1	Vorbereitung.....	78
6.2.3.2	Durchführung computertomografische Messung.....	79
6.2.4	Magnetresonanztomografische Untersuchung (1 Tesla).....	81
6.2.4.1	Vorbereitung.....	81
6.2.4.2	Durchführung magnetresonanztomografische Untersuchung (1 Tesla).....	81
6.2.5	Magnetresonanztomografische Untersuchung (3 Tesla).....	85
6.2.5.1	Vorbereitung.....	85
6.2.5.2	Durchführung magnetresonanztomografische Untersuchung (3 Tesla).....	85
6.2.6	Statistische Auswertung .....	88
<b>H.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>89</b>
7	Ergebnisse aus den Vorstudien.....	89
8	Ergebnisse der CT-Untersuchung.....	89
9	Ergebnisse der 1 Tesla MRT-Untersuchung .....	102
10	Ergebnisse der 3 Tesla MRT-Untersuchung.....	123
<b>I.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>148</b>
11	Diskussion.....	148
11.1	Allgemeines.....	148
11.2	Diskussion der Ergebnisse.....	148
11.2.1	Untersuchung im Computertomografen.....	148
11.2.2	Untersuchung im Magnetresonanztomografen .....	152
11.2.2.1	Untersuchung im 1 Tesla Magnetresonanztomografen.....	152
11.2.2.2	Untersuchung im 3 Tesla Magnetresonanztomografen.....	156
11.3	Fehlerquellen und Verbesserung der Methodik .....	159
11.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	160
<b>J.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>161</b>
<b>K.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>163</b>
<b>L.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>165</b>
<b>M.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>183</b>
12	Messdaten .....	183
12.1	Messdaten der Computertomografie .....	183
12.2	Messdaten der 1 Tesla Magnetresonanztomografie .....	189
12.3	Messdaten der 3 Tesla Magnetresonanztomografie .....	194
<b>N.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>200</b>

## B. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
$^{99m}\text{Tc}$	Technetium-99m
Abb.	Abbildung
acac	Acetylacetonat
AD-MSC	Adipose tissue derived stem cell
AK	Antikörper
Ar	Area
ASCs	Adipose-derived stem cells
AuNPs	Goldnanopartikel
AuNRs	Goldnanostäbchen
Av	Average
B-Zellen	B-Lymphozyten
B <sub>0</sub>	Hauptmagnetfeldstärke
BM-MSC	Bone marrow derived stem cell
BMP	Bone morphogenetic protein
BSA	Bovines Serumalbumin
bzw.	Beziehungsweise
C	Center
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
cDNA	Complementary desoxyribonucleic acid
cEPI-NCSCs	Canine epidermale Neuralleisten Stammzellen
CNR	Contrast to noise ratio
Coll2A1	Collagen 2A1
CT	Computertomograf, Computertomografie
D	Verdünnung
D-DOM	Dynamic Dose Modulation
DEN-AuNPs	Dendrimer eingeschlossene Goldnanopartikel
DMEM	Dulbeccos Modified Eagles Medium
DMSO	Dimethylsulfoxid

DOM	Dose Modulation
EG-Zellen	Embryonic Germ Cell
emu/g	(Mass) magnetization
ES-Zellen	Embryonic Stem Cell
F >> H	Feet >> Head
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FBS	Fetal bovine serum
Fe	Eisen
FeO	Eisen(II)-oxid
Fett-MSC	Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe
FFE	Fast Field Echo
FH	Feet Head
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Echo
Gd	Gadolinium
GE	Gradient Echo
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GP	Glycoprotein
HAuCl <sub>4</sub>	Tetrachlorogoldsäure
HF	Hochfrequenz
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxim
hMSCs	Humane mesenchymale Stammzellen
IR	Inversions-Recovery
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IVD	Intervertebral Disc
KM	Knochenmark
KM-MSC	Mesenchymale Stammzelle aus dem Knochenmark
Max	Maximalwert
Mg	Mangan
Min	Minimalwert
Mitt	Mittelungen
mRNA	Messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonucleinsäure)
MR, MRT	Magnetresonanztomograf, Magnetresonanztomografie

MSC	Mesenchymal stem cell (Mesenchymale Stammzelle)
Nanog	Bekannt nach „Tir na n’Og“ dem keltischen Land der ewig Jungen
NCSCs	Neuralleistenstammzellen
NEX	Anzahl der Anregungen
NK	Negativkontrolle
NSA	Number of Signals averaged
OA	Osteoarthrose
Oct3/4	Octamer-binding transcription factor 3/4
p	Signifikanz
P/S	Penicillin/Streptomycin
PBS	Phosphate buffered saline (Phosphatgepufferte Salzlösung)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Protonendichte
PEG	Polyethylenglykol
PRP	Plättchen-reiches Plasma
qRT-PCR	Quantitative RT-PCR
RF	Refokussierung
RFOV	Rectangular Field of View
RL	Right Left
RNA	Ribonuclein acid
ROI	Region of interest
RT	Reverse transcription
RT-PCR	Reverse transcription PCR
SC	Schichtkollimation
SD	Standard deviation
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SOX2	Sex determining region Y (SRY)- box 2
SPIOs	Supraparamagnetische Eisenoxidnanopartikel
SSEA	Stage specific embryonic antigen
SVF	Stromal vascular fraction
SW	Schichtdicke
T-Zellen	Thymuszellen

T1W	T1-Wichtung
T2W	T2-Wichtung
TE	Echozeit
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TGF	Transforming growth factor
TR	Wiederholungszeit
TRA	Tartrate Resistant Acid
trans	Transversal
TSE	Turbo Spin Echo
USPIOs	Ultrakleine supraparamagnetische Eisenoxidanopartikel
W	Window
WJC	Wharton-Gallert-Zellen
WT	Weichteil
Z	Z-Achse
z. B.	Zum Beispiel

#### **Einheiten:**

%	Prozent
°	Grad
°C	Grad Celsius
±	Plus/ Minus
—	Minus
A	Ampère
c	Konzentration
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratzentimeter
g	Kraft pro Masse
g	Gramm
G	Gauß
HE	Hounsfield Einheiten
HU	Hounsfield Units
Hz	Hertz
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm



kHz	Kilohertz
kV	Kilovolt
mAs	Milliampèrsekunde
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm sq	Square Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
mol/l	Mol je Liter
ms	Millisekunde
nm	Nanometer
nM (nmol)	Nanomol
pg	Pikogramm
rcf	Relative centrifugal force
rpm	Revolution per minute
s, sec	Sekunde
sq.cm	Quadratzentimeter
T	Tesla
μ	Mikro
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol

## C. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Lagerung der Proben im Computertomografen. Die 1.-7. Verdünnungsstufe und 8.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativprobe aus destilliertem Wasser wird in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten. ....78
- Abbildung 2: Darstellung eines 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen im Sagittalschnitt mit Probeninhalt im Computertomografen mit Hilfe der Systemsoftware V1.2.5 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine region of interest (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleichangewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 6,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. In der ROI wird die Signalintensität als Hounsfield Einheiten und die Standardabweichung angegeben. Die Messung wird dreimal wiederholt. ....80
- Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Lagerung der Proben im Magnetresonanztomografen (1 und 3 Tesla). Die 1.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativprobe aus destilliertem Wasser wird in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten. ....81
- Abbildung 4: Darstellung der vierzehn Verdünnungen einer Probe in 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen im Transversalschnitt im 1 Tesla Magnetresonanztomografen mit Hilfe der Systemsoftware View Forum R6.3V1L7 SP1 2010 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung des Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. Die Messwerte, die die ROI ergibt, werden als Histogramm dargestellt. Auf der y-Achse wird die Häufigkeit mit der die Intensität vorkommt aufgetragen. Auf der x-Achse wird der Mittelwert der Signalintensität, die Standardabweichung, die Fläche (ROI), der Perimeter (Umfang), der Minimalwert und Maximalwert aufgetragen. Die Messung wird dreimal wiederholt. ....84
- Abbildung 5: Darstellung der vierzehn Verdünnungen einer Probe und der Negativprobe aus destilliertem Wasser in 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen im

Transversalschnitt im 3 Tesla Magnetresonanztomografen mit Hilfe der Software NUMARIS/4, Version: syngo MR D 13 der Firma Siemens Healthcare GmbH in Anwendung des Viewer. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. In der ROI wird der Minimalwert und Maximalwert, der Mittelwert (Mean) der Signalintensität, die Standardabweichung, die Fläche (Area = ROI) und die Pixel angegeben. Die Messung wird dreimal wiederholt. ....87

Abbildung 6: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....90

Abbildung 7: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....91

Abbildung 8: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....92

Abbildung 9: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....93

- Abbildung 10: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....94
- Abbildung 11: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....95
- Abbildung 12: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....96
- Abbildung 13: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....97
- Abbildung 14: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....98
- Abbildung 15: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse

	die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	99
Abbildung 16:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 1000 nm (AuNRs 100 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	100
Abbildung 17:	Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe <sub>3</sub> SO <sub>4</sub> NPs 4 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	101
Abbildung 18:	Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl <sub>4</sub> ) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	103
Abbildung 19:	Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl <sub>4</sub> ) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	104
Abbildung 20:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und	

PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....105

Abbildung 21: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....106

Abbildung 22: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....107

Abbildung 23: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....108

Abbildung 24: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen

dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....109

Abbildung 25: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....110

Abbildung 26: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....111

Abbildung 27: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....112

Abbildung 28: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die

- Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....113
- Abbildung 29: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....114
- Abbildung 30: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....115
- Abbildung 31: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....116
- Abbildung 32: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....117



- Abbildung 33: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 118
- Abbildung 34: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 119
- Abbildung 35: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 120
- Abbildung 36: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 121
- Abbildung 37: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2

FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 122

Abbildung 38: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 124

Abbildung 39: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 125

Abbildung 40: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 126

Abbildung 41: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird

die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 127

Abbildung 42: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 128

Abbildung 43: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 129

Abbildung 44: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. .... 130

Abbildung 45: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse

	die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....	131
Abbildung 46:	Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....	132
Abbildung 47:	Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....	133
Abbildung 48:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen. ....	134
Abbildung 49:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn	

	Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	135
Abbildung 50:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	136
Abbildung 51:	Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	137
Abbildung 52:	Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	138
Abbildung 53:	Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....	139

- Abbildung 54: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....140
- Abbildung 55: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....141
- Abbildung 56: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....142
- Abbildung 57: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....143
- Abbildung 58: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320

Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....144

Abbildung 59: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....145

Abbildung 60: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....146

Abbildung 61: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.....147

## D. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Liste der Chemikalien .....	71
Tabelle 2: Liste der Materialien und Geräte .....	73
Tabelle 3: Computertomografische Parameter der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel .....	79
Tabelle 4: Magnetresonanztomografische Parameter (1 Tesla) der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel .....	83
Tabelle 5: Magnetresonanztomografische Parameter (3 Tesla) der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel .....	86
Tabelle 6: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) .....	183
Tabelle 7: Messwerte im Computertomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) .....	183
Tabelle 8: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm).....	184
Tabelle 9: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm).....	184
Tabelle 10: Messwerte im Computertomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm).....	185
Tabelle 11: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm).....	185
Tabelle 12: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm).....	186
Tabelle 13: Messwerte im Computertomografen des Iohexol 300 .....	186
Tabelle 14: Messwerte im Computertomografen des Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ).....	187
Tabelle 15: Messwerte im Computertomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) .....	187
Tabelle 16: Messwerte im Computertomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) .....	188
Tabelle 17: Messwerte im Computertomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$ NPs 4 nm).....	188
Tabelle 18: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) .....	189



Tabelle 19: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm).....	189
Tabelle 20: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) .....	190
Tabelle 21: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) .....	190
Tabelle 22: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm).....	191
Tabelle 23: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm).....	191
Tabelle 24: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300.....	192
Tabelle 25: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) .....	192
Tabelle 26: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) .....	193
Tabelle 27: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe <sub>3</sub> SO <sub>4</sub> NPs 4 nm).....	193
Tabelle 28: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl <sub>4</sub> ) .....	194
Tabelle 29: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl <sub>4</sub> ) .....	194
Tabelle 30: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm).....	195
Tabelle 31: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) .....	195
Tabelle 32: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) .....	196
Tabelle 33: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm).....	196
Tabelle 34: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm).....	197
Tabelle 35: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300.....	197
Tabelle 36: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Bariumsulfat (BaSO <sub>4</sub> ).198	

Tabelle 37: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) .....	198
Tabelle 38: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) .....	199
Tabelle 39: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$ NPs 4 nm).....	199

## E. EINLEITUNG

In der Veterinärmedizin werden zunehmend Stammzellen als Therapie bei orthopädischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Osteoarthritis bei Hunden (Vilar et al., 2013, Vilar et al., 2014), sowie Sehnenscheidenentzündung und Osteoarthritis bei Pferden (Reed and Leahy, 2013, Lopez and Jarazo, 2015) eingesetzt.

Dabei wird häufig eine klinische Besserung beobachtet (Vilar et al., 2013, Vilar et al., 2014). In diesen Studien wurde allerdings keine Markierung oder Nachverfolgung der Stammzellen durchgeführt. Eine Markierung der Stammzellen ist sinnvoll, da unterschiedliche Verfahren der Stammzelltherapie eingesetzt werden, wie zum Beispiel autologe aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen (ASCs) mit der gesamten stromalen vaskulären Zellfraktion (SVF) (Black et al., 2007, Black et al., 2008), ASCs in plättchenreichen Plasma (PRP) (Cruz et al., 2015) oder die reinen ASCs (Vilar et al., 2014). Dadurch entsteht ein heterogener Pool an eventuell therapeutischen wirksamen Faktoren, welche noch nicht einzeln auf ihre Wirksamkeit untersucht wurden. Durch Markierungen könnten diese Faktoren von den anderen Bestandteilen unterschieden und so als ein Baustein einer erfolgreichen Stammzelltherapie adäquat verfolgt werden. Durch die Markierung der caninen ASCs mit Gold- und Eisennanopartikeln wird der Verbleib dieser Zellen mit Hilfe des Computertomographen (Hainfeld et al., 2006, Hainfeld et al., 2011) und des Magnetresonanztomographen (Harisinghani et al., 2001, McMahon et al., 2015a) dargestellt. Somit kann eine Aussage über die Migration, im geringen Maße über die Proliferation und im weiteren Verlauf eine Aussage über den Verbleib (bleiben die caninen ASCs am Ort der Injektion?) der caninen ASCs getroffen werden. Der besondere Vorteil gegenüber anderen Untersuchungen besteht dabei in der Möglichkeit, *in vivo* Untersuchungen durchzuführen und somit den Verbleib der Zellen „innerhalb eines Individuums“ zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufzuzeigen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, eine Markierung aus Gold- und Eisennanopartikeln für den Nachweis von caninen ASCs zu entwickeln, um diese Zellen anschließend in der Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) zu erkennen und damit die Basis für eine Aussage über die Lokalisation, Migration und die Proliferation der injizierten Zellen zu schaffen. Die CT und MRT können zusätzlich zur klinischen subjektiven Untersuchung wichtige Erkenntnisse über den Verbleib der Stammzellen und der Nanopartikel im Organismus liefern.

Langfristig ist das Ziel die erfolgreiche Kennzeichnung von caninen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und die Untersuchung des Verbleibs der MSCs in einer klinischen Einrichtung, als auch in Tiermodellen für die Humanmedizin mit nicht invasiven Methoden erleichtert werden. Die Ergebnisse könnten bei Erfolg zu einer Reduzierung von (finalen) Tierversuchen beitragen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird das Verfahren *in vitro* wissenschaftlich untersucht.

## F. LITERATURÜBERSICHT

### 1 Nanopartikel

Nanopartikel sind feste Teilchen mit einer besonders kleinen Dimension, die sich zwischen 1 - 100 nm befindet (Mansoori, 2007). Die IUPAC empfiehlt Nanopartikel als Mikropartikel zu definieren, deren Größe in Nanometer (nm) angegeben wird und einen aerodynamischen Durchmesser von 100 nm nicht überschreiten (Duffus, 2007). Zudem unterscheiden sich die größen- und formabhängigen physikalischen und chemischen Eigenschaften der Nanopartikel signifikant von denen ihrer makroskopischen Feststoffe (Topp, 2011). Neben sphärischen Nanopartikeln können komplexere Geometrien, wie Stäbe oder Zylinder (Ershov et al., 2000, Peng et al., 2000, Jana et al., 2001, Li et al., 2001, Peng and Peng, 2001, Puentes et al., 2001), Prismen (Jin et al., 2001) und Tetrapoden (Manna et al., 2000) kontrolliert synthetisiert werden. Die magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel sind außerdem von der Teilchengröße und -form abhängig (Matijevic, 1986). Nanopartikel können aus metallischen Werkstoffen, wie Gold (Hayat, 1989, Schmid and Lehnert, 1989, Brust et al., 1995, Brown and Hutchison, 1999), Silber (Quaroni and Chumanov, 1999, Rivas et al., 2001) oder Kobalt (Ershov et al., 2000, Puentes et al., 2001), aus Halbleitermaterialien, wie Cadmiumsulfid (Murray et al., 1993), Galliumarsenid (Olshavsky et al., 1990) oder Indiumphosphid (Guzelian et al., 1996, Mićić et al., 1997) und aus Isolatoren, wie Eisenoxid (Rockenberger et al., 1999, Hyeon et al., 2001, Santra et al., 2001) oder Titanoxid (Trentler et al., 1999) synthetisiert werden.

Zur Stabilisierung und Oberflächenfunktionalisierung der Nanopartikel kann ihre Oberfläche mit biologisch anwendbaren organischen Molekülen (Methyldiphosphonsäure, Citrat), Polymeren (Dextran, Polyethylenglykol), Tensiden, anorganischen Molekülen und Schalen (Siliziumdioxid) beschichtet werden (Yaacob et al., 1994, Portet et al., 2001, Yoon et al., 2006, Xie et al., 2007, Hatakeyama et al., 2011, Tassa et al., 2011). Polyethylenglykol (PEG) ist eines der populärsten Polymere, da dieses die Zirkulationszeit von Nanopartikeln im Organismus verlängert (Fee, 2007, Lipka et al., 2010) und Nanopartikel die mit PEG beschichtet sind, als nicht-immunogen, nicht-antigen und proteinresistent gelten (Otsuka et al., 2003, Karakoti et al., 2011).

Nanopartikel werden im Allgemeinen leicht durch Endozytose in die Zellen aufgenommen (Nazarenus et al., 2014, Rothen-Rutishauser et al., 2014) und so erfolgt im Prinzip eine einfache Markierung von MSCs. Nach der Zellteilung werden die Nanopartikel an die beiden

Tochterzellen weitergegeben (Parak et al., 2002). Es kann aber auch zu einer asymmetrischen Zellteilung kommen und daraus folgende ungleiche Verteilung der Nanopartikel. Durch die ununterbrochene Proliferation der Stammzellen nach der Transplantation zeigt sich eine deutliche Verdünnung der Markierung auf Kosten der Langzeitverfolgung (Colombo et al., 2012).

## **1.1 Eisenoxidnanopartikel**

Supraparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (SPIOs) setzen sich aus einem Eisenoxidkern und einer nichteisenhaltigen Hülle zusammen, diese können aus unterschiedlichen Stoffen bestehen und weisen eine sphärische (kugelförmige) Form auf (Biederer, 2012). Magnetit oder Maghemit sind Oxide und bilden die Grundlage des Kerns der Eisenoxidnanopartikel. Diese Mineralien kommen natürlich vor, können aber auch synthetisch hergestellt werden (Anthony, 1997). Um zu verhindern, dass die Eisenoxidkerne miteinander agglomerieren, werden diese umhüllt. Hierfür werden oft Siliane oder Dextrane verwendet. Die Vorteile einer Dextranhülle sind die Biokompatibilität, die biologische Abbaubarkeit und hohe Verträglichkeit durch den Patienten (Babes et al., 1999, Frey et al., 2009, Biederer, 2012). Der Hauptvorteil der Oberflächen-Silanisierung im Vergleich zu anderen Verfahren zur Stabilisierung von Nanopartikeln in wässrigen Lösungen besteht darin, dass die lösliche Schicht hochvernetzt und damit extrem stabil ist (Parak, 2003).

Nanopartikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser von unter 50 nm werden auch als ultrakleine supraparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (USPIOs) bezeichnet. Diese Nomenklatur ist vor allem im medizinischen Bereich sinnvoll, da je nach Partikelgröße die Aufnahme in verschiedene Organe bzw. Zellen erfolgt (Biederer, 2012).

Eisenoxidnanopartikel ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) sind bei Raumtemperatur superparamagnetisch (Sun et al., 2004). Superparamagnetische  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanopartikel können wasserlöslich gemacht werden und ein zufriedenstellendes magnetisches Signal liefern (Sun et al., 2004).

$\sigma_s$  ist der Wert der partikelspezifischen Magnetisierung als massengewichteter Durchschnitt (Gangopadhyay et al., 1992). Wenn 4 nm  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanopartikel gegläut werden, zeigt dies eine  $\sigma_s$  von 82 emu/g aufgrund der durchschnittlichen Größenerhöhung durch Partikelaggregation (Sun et al., 2004).

### 1.1.1 Synthese von Eisenoxidnanopartikeln

Hochtemperaturlösungsphasenreaktion von Eisen(III)acetylacetonat,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , mit 1,2-Hexadecandiol in Gegenwart von Oleinsäure und Oleylamin führt zu monodispersen Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )-Nanopartikeln (Sun et al., 2004).

Die Synthese von 4 nm  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanopartikeln erfolgt folgendermaßen:  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , 1,2-Hexadecandiol, Ölsäure, Oleylamin und Phenylether werden gemischt und unter Stickstoffstrom magnetisch gerührt. Die Mischung wird für 30 Minuten auf 200 °C erhitzt und dann unter einer Stickstoffdecke weitere 30 Minuten auf Rückfluss (265 °C) erhitzt. Die schwarzbraune Mischung wird durch Entfernung der Wärmequelle auf Raumtemperatur abgekühlt. Unter Umgebungsbedingungen wird Ethanol zu der Mischung gegeben und ein schwarzes Material wird ausgefällt und durch Zentrifugation abgetrennt. Das schwarze Produkt wird in Hexan in Gegenwart von Ölsäure und Oleylamin gelöst. Die Zentrifugation entfernt jeglichen nicht dispergierten Rückstand. Das Produkt,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanopartikel mit 4 nm Durchmesser, wird dann mit Ethanol gefällt, zentrifugiert, um das Lösungsmittel zu entfernen und in Hexan redispersiert (Sun et al., 2004).

Der Partikeldurchmesser kann von 3 bis 20 nm durch variierende Reaktionsbedingungen oder durch platiert-vermitteltes Wachstum abgestimmt werden (Sun et al., 2004). Alternativ können mit den kleineren Nanopartikeln als Keim größere monodisperse Nanopartikel bis zu 20 nm Durchmesser durch keimvermitteltes Wachstum synthetisiert werden. Das Verfahren erfordert kein Verfahren mit geringer Ausbeute, um die gewünschte Größenverteilung zu erreichen und kann für die Massenproduktion eingesetzt werden (Sun et al., 2004).

Dispersionen aus magnetischen  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanopartikeln sind vielversprechende Kandidaten für die biomolekulare Markierung, Bildgebung, MRT Kontrastmittel (Tiefenauer et al., 1996), magnetische Zelltrennung (Molday and MacKenzie, 1982) und Detektion (Häfeli, 1997, Oswald et al., 1997, Hergt and Sourcey, 1998).

### 1.1.2 Eisenoxidnanopartikel in humanen MSC

In der Studie (Schmidtke-Schrezenmeier et al., 2011) wird gezeigt, dass MSCs eine schnelle Aufnahme von Nanopartikeln mit einer Größe von 113 nm bis 124 nm und eine lang anhaltende intrazelluläre Persistenz im endosomalen Kompartiment zeigen (Babic et al., 2008, Ju et al., 2006). Die Markierung der MSC mit Eisenoxidpartikeln hat keinen Einfluss auf die Lebensfähigkeit, Differenzierung, Klonogenität, Proliferation, Adhäsion, Phänotyp und immunsuppressive Eigenschaften. Sie zeigen ausgezeichnete MRT-Signalintensitäten in

Agarosephantomen und nach subkutaner Implantation bei Ratten über mehrere Wochen (Schmidtke-Schrezenmeier et al., 2011).

Die Pharmakokinetik und Toxizität von superparamagnetischem Eisenoxid wird in einer Studie von Weissleder und Mitarbeitern (1989) untersucht. Es werden keine akuten oder subakuten toxischen Effekte durch histologische oder serologische Untersuchungen bei Ratten oder Beagle festgestellt. Dies gilt bis zu einer verabreichten Dosis von 3000  $\mu\text{mol Fe/kg}$  Körpergewicht (Weissleder et al., 1989).

## **1.2 Goldnanopartikel**

Goldnanopartikel setzen sich aus einem Kern aus Gold und einer umhüllenden, stabilisierenden Schicht zusammen, dies wird als sogenanntes Kolloid bezeichnet (Park et al., 2007). Kolloidale Goldnanopartikellösungen weisen eine typische Färbung auf (Faraday, 1857). Charakteristisch zeigen sphärische Goldnanopartikel mit einem Durchmesser von 3 nm eine Plasmonenresonanz von maximal  $\sim 520$  nm. Bei größeren Goldnanopartikeln weist die Plasmonenresonanz nur eine unwesentliche Erhöhung der gemessenen Wellenlänge auf (Mie, 1908, Turkevich et al., 1954, Link and El-Sayed, 1999).

### **1.2.1 Synthese von Goldnanopartikeln**

Der Bottom-Up-Ansatz dient der Synthese von Goldnanopartikeln. Dies ist eine nasschemische Reaktion, in der Gold(I)- oder Gold(III)-Ionen zu Atomen reduziert werden in Anwesenheit eines Stabilisators und anschließend zu Keimen und letztendlich zu Nanopartikeln wachsen (Schmid, 2004). Die Synthese von Goldnanopartikeln kann entweder in organischen Lösungsmitteln oder in wässriger Lösung erfolgen. Aktuelle chemisch aufbauende Methoden ermöglichen eine breite Auswahl an Größe, Form und Zusammensetzung (Rivera-Gil et al., 2013).

Die Gestaltung der Oberfläche von Nanopartikeln stellt einen wichtigen Schritt in Richtung multifunktionaler Nanopartikel dar, die typischerweise durch die Verankerung unterschiedlicher Moleküle biologischer Relevanz auf der Nanopartikeloberfläche erreicht werden (Soliman et al., 2015). Um Goldnanopartikel stabiler für biologische Anwendung zu machen, können diese mit einem Polymer beschichtet werden. Dies führt dazu, dass Goldnanopartikel eine hohe kolloidale Stabilität gegenüber Zellmedien mit hoher Salzkonzentration und einem breiten pH-Bereich zeigen (Huhn et al., 2013). Kleine



(< 20 nm) und auch große (bis zu 100 nm) Goldnanopartikel können mit solchen Polymeren beschichtet werden (Soliman et al., 2015).

### **1.2.2 Goldnanopartikel in humanen MSCs**

Goldnanopartikel sind vielversprechende Kandidaten für die Stammzellmarkierung, da ihre Biokompatibilität bei niedrigen Dosen gut ist (Khlebtsov and Dykman, 2011).

Während der Exposition der MSCs mit Goldnanopartikeln wird die Zelllebensfähigkeit oder die Expression von Oberflächenmarkern nicht signifikant beeinträchtigt, jedoch bei hohen Dosismengen signifikant das Proliferations- und Migrationspotential. Diese Ergebnisse zeigen, dass Proliferations- oder Migrationsassays besser geeignet sind, um die Markierung von MSCs mit bestimmten Mengen an Nanopartikeln zu bewerten. Obwohl große Mengen an Goldnanopartikeln den Kontrast für die bildgebenden Verfahren verbessern, muss die Dauer und die Ausdehnung der Markierung sorgfältig angepasst werden, um Funktionsdefizite in MSCs zu vermeiden (Nold et al., 2017).

Gold wird verwendet, um multifunktionale (mit optischen und magnetischen Eigenschaften) und biokompatible Materialien, wie Hybrid-Nanoringe und sphärische Nanopartikel, die mit Goldnanopartikeln auf der Oberfläche besetzt sind, zu produzieren (Chen et al., 2003, Lu et al., 2010, Okada et al., 2011).

### **1.3 Synthese von Goldnanostäbchen**

Die Synthese von stäbchenförmigen Goldnanopartikeln (Goldnanostäbchen, AuNRs) mit der longitudinalen Oberflächenplasmonenresonanz (SPR) bei  $\lambda_{\text{SPR}} = 650, 800, 830$  und  $1050$  nm werden nach vorher veröffentlichten Protokollen mit einem samenvermittelten Verfahren hergestellt (Ye et al., 2012, Ye et al., 2013).

Im Allgemeinen wird eine Lösung von Nanopartikeln mit einem Kerndurchmesser von 3-4 nm in Gegenwart des kationischen Tensids Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und Silberionen synthetisiert. Diese Samen werden weiter in einer Wachstumslösung gezüchtet, die mehr Goldionen, Silberionen und CTAB enthält. Die Goldionen in der Wachstumslösung werden teilweise zu Au(I) reduziert, um eine vollständige Reduktion zu Au(0) nur an der Oberfläche der zugesetzten Samen zu ermöglichen, um das Wachstum von AuNRs zu fördern und unerwünschte Keimbildung und Bildung von Nanosphären als Nebenprodukt zu verhindern. Die Anwesenheit von Silberionen verbessert die Formausbeute und steuert das endgültige Längen-zu-Breiten-Verhältnis der Nanostäbchen. CTAB ist das

formvermittelnde Agens, das das unidirektionale Wachstum fördert und gleichzeitig als Verkappungsmittel fungiert, um CTAB-bedeckte Goldnanostäbchen (CTAB-AuNRs) zu bilden (Murphy et al., 2011). Die Form und Größe der präparierten Goldnanostäbchen können primär durch Variation vom Silbernitratgehalt eingestellt werden, aber im Allgemeinen durch Steuerung der Reaktionsbedingungen und des Niveaus der verwendeten Chemikalien (Hühn et al., 2017).

#### **1.4 Einsatz von Nanopartikeln in der Medizin**

Nanopartikel sind auch in der Lage, kleine lokale Magnetfelder zu erzeugen, die eine Verkürzung der Relaxationszeiten der umgebenden Protonen verursachen. Dieser Effekt wird als Protonenrelaxationserhöhung bezeichnet und führt zu einer Veränderung der Intensität der nuklearen Magnetresonanz in ihrer Umgebung. Der MRT-Kontrast wird aufgrund der Anwesenheit von Nanopartikeln, die als kontrastverstärkendes Mittel wirken, verbessert. Die MRT-Kontrastverstärkung beruht auf der unterschiedlichen Verschlüsselung von Nanopartikeln durch verschiedene Zellen (Bellin, 2006). In der Studie von Harisinghani und Mitarbeitern (2001) wird gezeigt, dass die Verwendung von superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln die Erkennung einer Läsion und die diagnostische Genauigkeit der MRT verbessert.

Die Anwendung eines externen magnetischen Wechselfeldes an magnetischen Nanopartikeln führt zur Energieerzeugung in Form von Wärme, wenn das Magnetfeld die magnetischen Momente der Nanopartikel umorientieren kann (Rosensweig, 2002). Ein solcher Effekt kann genutzt werden, um Nanopartikel als Vermittler in der magnetischen Hyperthermie einzusetzen. So können beispielsweise Tumoren der Prostata (Johannsen et al., 2005, Maier-Hauff et al., 2011) oder metastatische Knochentumoren (Matsumine et al., 2007) durch Erzeugung von gezielter, lokaler Wärme geschädigt werden.

In jüngster Zeit wurden Polyethylenglykol beschichtete Eisenoxidnanopartikel verwendet, um Doxorubicin (Chemotherapeutikum) zu transportieren und eine tumorassoziierte Arzneimittelfreisetzung zu gewährleisten. Dies erfolgte unter gleichzeitiger MRT-Tumoralokalisierung. Mit diesem Verfahren wird ein dosisabhängiger, antiproliferativer Effekt auf das Tumorgewebe erzeugt (Yallapu et al., 2010).

Goldnanopartikel werden als hochempfindliche Biosensoren verwendet, um Oligonukleotide, Proteasen, Antikörper und andere molekulare Spezies nachzuweisen (Medintz et al., 2005, Sperling et al., 2008, Wilson, 2008, Giljohann et al., 2010).

## 1.5 Toxizität von Nanopartikeln

Die intrazelluläre Abbaubarkeit von Nanopartikeln (Soenen et al., 2010) oder die enge Korrelation zwischen der zellulären Lokalisation und der Konzentration von Nanopartikeln und ihrer zytotoxischen Wirkung (Brandenberger et al., 2010, Lehmann et al., 2010) haben neue Erkenntnisse erbracht, um die Wirkung von Nanopartikeln *in vitro* zu verstehen. Unabhängig von den intrinsischen Unterschieden zwischen den verschiedenen Nanopartikeln scheint die Größe selbst mehrere nachteilige Effekte zu haben. Da die superparamagnetischen Nanopartikel in der gleichen Größe der natürlichen Proteine (2 - 100 nm) vorkommen, können diese Nanopartikel Orte erreichen, an denen größere Nanopartikel keinen Zutritt haben. Darüber hinaus kann die Beschränkung von Nanopartikeln in subzellulären Strukturen, wie Endosomen, zu sehr hohen lokalen Konzentrationen führen, die durch freie Ionen nicht erreicht werden können. Es wird auch gezeigt, dass die Form der Nanopartikel die Aufnahme durch lebende Zellen beeinflusst (Safi et al., 2011). So bestimmen Größe, Form und physikalisch-chemische Eigenschaften, die durch die Beschichtung von Nanopartikeln vorgegeben werden, das Ausmaß der zellulären Wechselwirkungen. Nanopartikel, wie Nickel-Ferriten haben eine potenzielle Toxizität, die die Zellproliferation und Zelllebensfähigkeit beeinflusst (Yin et al., 2005, Beji et al., 2010). Im Gegensatz dazu sind einige der Eisenoxidnanopartikel biokompatibel, wenn sie mit spezifischen Oberflächenbeschichtungen modifiziert werden (Villanueva et al., 2009). In einer Langzeitstudie werden Eisenoxidnanopartikel untersucht, die drei Monate magnetisch verfolgt werden. Es wird gezeigt, dass die Eisenoxidnanopartikel abgebaut werden und ihre superparamagnetischen Eigenschaften verlieren. Außerdem wird beobachtet, dass sich das Eisen von der Leber zur Milz im Organismus verteilt (Levy et al., 2011).

## 2 Stammzellen

Stammzellen sind sogenannte Vorläuferzellen. Sie sind undifferenzierte und unbegrenzt teilungsfähige Zellen. Man kann sie auf Grund ihres Differenzierungspotenzials in totipotente, pluripotente und multipotente Stammzellen unterteilen. Totipotente (omnipotente) Stammzellen haben die Fähigkeit, sich in jeden Zelltypen eines Organismus zu differenzieren. Somit können diese Zellen einen vollständig neuen Organismus erschaffen, wie zum Beispiel die befruchtete Eizelle. Pluripotente Stammzellen sind in der Lage, sich in alle Zelltypen der drei Keimblätter (Entoderm, Mesoderm, Ektoderm) zu differenzieren, aber sie können keinen neuen Organismus hervorbringen (Roelen and Chuva De Sousa Lopes, 2011). Ein anschauliches Beispiel sind hier die embryonalen Stammzellen (Keller, 2005, Murry and Keller, 2008). Multipotente Stammzellen hingegen können sich nur noch in verschiedene Zelltypen innerhalb eines Gewebetyps differenzieren, beispielsweise Stammzellen der Hämatopoese (Friedenstein et al., 1987).

Embryonale Stammzellen (*Embryonic Stem Cell*, ES-Zellen) werden als Zellen der präimplantativen Blastozyste bezeichnet (Vaags et al., 2009).

Fetale Stammzellen (*Embryonic Germ Cell*, EG-Zellen) sind primordiale (ursprüngliche) Keimzellen bestimmter Entwicklungsstadien. Diese sind ebenfalls wie embryonale Stammzellen pluripotent (Martins et al., 2011).

Adulte Stammzellen können ein Leben lang in mehrzelligen Organismen nachgewiesen werden. Ihre Aufgabe besteht vor allem in der gewebe- und organspezifischen Reparatur und der Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zum Beispiel durch die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark, die mesenchymalen Stammzellen, die Stammzellen im Magen-Darm-Epithel und in der Epidermis. Adulte Stammzellen kommen aber auch im Keimepithel des Hodens und im Nabelschnurblut vor (Schnorr and Kressin, 2011).

### 2.1 Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen sind eine Art adulte Stammzellen, die ursprünglich als multipotente Zellen identifiziert aus dem Knochenmark isoliert werden (Friedenstein, 1976, Pittenger et al., 1999). Später wird der Begriff mesenchymale Stammzellen (MSCs) geprägt (Caplan, 1991). Diese sind klonale, plastisch anhaftende, nicht-hämatopoetische Zellen, die die Quelle für mesodermale Zelllinien, wie zum Beispiel Osteoblasten, Chondroblasten und Adipozyten bilden (Friedenstein, 1976). Zusätzlich haben mesenchymale Stammzellen auch ein endodermales und neurodermales Differenzierungspotential, das bisher nur *in vitro*

gezeigt werden konnte (Arnhold et al., 2006, Wenisch et al., 2006, Takashima et al., 2007). Mesenchymale Stammzellen können aus fast allen Geweben isoliert werden, wie zum Beispiel aus Knochenmark und Fettgewebe (Zuk et al., 2001), Nabelschnurblut (Erices et al., 2000), Synovia (De Bari et al., 2001), Periost (Fukumoto et al., 2003), Skelettmuskulatur (Jankowski et al., 2002), Lunge (Noort et al., 2002), Zähnen (Miura et al., 2003), Haut (Young et al., 2001), Blut (Zvaifler et al., 2000) und Knochen (Wenisch et al., 2005).

MSCs kommen in einer perivaskulären Nische vor, die ihre Präsenz in nahezu allen Geweben und Organen erklärt (da Silva Meirelles et al., 2006). Außerdem wird angenommen, dass sie sich von den Perizyten, perivaskulären Zellen und Endothelzellen in Blutgefäßen ableiten bzw. entwickeln. Die im vorhandenen Gewebe liegenden MSCs sind schwierig zu charakterisieren, sodass das, was über diese Zellen bekannt ist, auf ihrer Leistung *in vitro*, als auch *in vivo* basiert (Marx et al., 2015).

Diese Zellen sind in der Lage, eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die in ihrer näheren Umgebung vorkommen, zu beeinflussen und zu synthetisieren (Haynesworth et al., 1996). So können bioaktive Faktoren von MSCs sezerniert eine autokrine oder parakrine Wirkung auf die direkte Umgebung haben (Caplan and Dennis, 2006).

In jüngeren Co-Kulturstudien wird die trophische Wirkung von MSCs in der Knorpelregeneration gezeigt. MSCs fördern die Bildung der extrazellulären Matrix und die Proliferation von Chondrozyten. (Wu et al., 2011, Acharya et al., 2012). Darüber hinaus zeigen (Wu et al., 2012) und Mitarbeiter (2012), dass die trophischen Wirkungen von MSCs in Co-Kultur-Pellets die Knorpelbildung anregen und unabhängig von den Kulturbedingungen oder der MSCs Herkunft sind.

Eine weitere interessante Eigenschaft der MSCs ist die Fähigkeit, auf immunregulatorische Wirkungen der Zellen, der adaptiven und angeborenen Immunität, wie T- und B-Lymphozyten, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen und Monozyten Einfluss zu nehmen (Menard and Tarte, 2013).

Adulte Stammzellen werden seit einem halben Jahrhundert therapeutisch in der Knochenmarktransplantation bei hämatologischen Erkrankungen verwendet. Vor rund 15 Jahren beginnt man, als sich die Untersuchungen auf die Natur der anderen Arten von adulten Stammzellen konzentrierte, ihr Potenzial für die Behandlung von nicht-hämatologischen Erkrankungen, wie Herzerkrankungen, zu untersuchen (Orlic et al., 2001).

Zunehmend werden mesenchymale Stammzellen therapeutisch zur Reparatur von Gewebe angewendet. Verletzungen durch ein Trauma oder sekundäre Beschädigung durch eine primäre Erkrankung sind nur einige Beispiele zur Indikation für ihren Einsatz (Marx et al.,

2015). Mesenchymale Stammzellen werden beispielsweise bei degenerativen Bandscheibenerkrankungen (Serigano et al., 2010), Rückenmarkverletzungen (McMahill et al., 2015a), Hüftgelenkarthrose (Vilar et al., 2013), zur Gelenkknorpelregeneration (Wu et al., 2013) oder bei der Leberregeneration (Aurich et al., 2007) eingesetzt.

## **2.2 Canine mesenchymale Stammzellen**

2004 wird von der „Fat Applied Technology Society“ der Begriff „aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen (ASCs)“ verwendet (Bunnell et al., 2008).

Die Isolierung von ASCs für die eigentliche tiermedizinische regenerative Anwendung erfolgt hauptsächlich bei Pferden aus dem subcutanen Gewebe der dorsalen Glutealmuskulatur (Vidal et al., 2007). Bei Hunden dient zusätzlich das abdominale (omentale) sowie inguinale Fettgewebe als Quelle (Neupane et al., 2008).

Dies zeigt die besondere Bedeutung der ASCs, da diese mit relativ geringem Aufwand gewonnen werden können (Li et al., 2007). Außerdem kommt der mesenchymale Stammzell-Typ bis zu 300-mal häufiger im Fettgewebe als im Knochenmark vor (Gimble et al., 2007).

Canine mesenchymale Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen werden, sind gut charakterisiert durch ihre Dichte, Morphologie, Proliferation und Differenzierung (Neupane et al., 2008).

ASCs zeigen eine hohe Expression für die Antikörper CD29 und CD44, eine moderate und laut einigen Berichten fragliche Expression für CD90 und sind negativ für CD34, CD45, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60 und TRA-1-81. SSEA-1 wird in sehr geringen Mengen in ASCs nachgewiesen. Die quantitative real-time PCR (qRT-PCR) zeigt die Expression von Oct3/4, Sox2 und Nanog in ASCs. Unter Verwendung der immunzytochemischen Analyse wird Oct3/4 und Sox2 Protein in ASCs beobachtet (Takemitsu et al., 2012). Diese Transkriptionsfaktoren interagieren miteinander, um ein großes regulatorisches Netzwerk zu überwachen, welches die Pluripotenz hemmt und die Differenzierung unterhält (Boiani and Scholer, 2005).

Ein weiterer wichtiger Aspekt bezieht sich auf das Niveau der *in vitro* Expansion von Stammzellen vor Gebrauch. Obwohl über die Expansion der ASCs bis zu 10 Passagen ohne karyotypische Veränderungen berichtet wird (Vieira et al., 2010), zeigt sich, dass die Verdopplung des Populationspegels und Differenzierungspotenzials von caninen ASCs nach dem fünften Durchgang sinkt. Die beschriebene Studie zeigt auch eine progressiv verminderte Expression von caninen ASC-Markern, einhergehend mit den steigenden

Passagen sowie ein verringertes osteogenes Differenzierungspotential. Diese Ergebnisse legen nahe, dass canine ASC nicht weiter als bis zu fünf Durchgängen vor der therapeutischen Anwendung kultiviert werden sollten.

Auch kann festgestellt werden, dass die Kultivierung von caninen ASCs mit vermindertem Sauerstoffgehalt die Zellproliferation und -differenzierung hemmt. Dies ist bedeutend für die Anwendung von Stammzellen im hypoxischem Gewebe, wie z. B. bei einer Fraktur (Chung et al., 2012). Außerdem zeigen canine ASCs eine Verringerung ihrer proliferativen Aktivität und eine schlechte sekretorische Aktivität, wenn sie einem Magnetfeld, welches durch einen Neodym-Magneten erzeugt wird, ausgesetzt sind (Maredziak et al., 2014).

### **2.3 Therapieoptionen MSCs beim Hund**

Seit etwa 10 Jahren wird die Stammzelltherapie auch in der Tiermedizin eingesetzt (Smith et al., 2003). Untersuchungen zum Einsatz von ASCs bei Hunden mit dem Ziel der Behandlung von zentralen oder peripheren Nervenläsionen (Ryu et al., 2009) und der Behandlung von Herzmuskelerkrankungen (Pogue et al., 2013) werden beschrieben. Eine Nutzung der ASCs bei der Therapie von orthopädischen Erkrankungen in der tierärztlichen Praxis rückt immer mehr in den Vordergrund (Vilar et al., 2014). Die Mehrzahl der Studien konzentriert sich auf die Verwendung von ASCs bei Hunden mit chronischer Osteoarthritis. So werden Hunde mit Arthritis des Hüft- oder Ellbogengelenks mit autologen ASCs und der gesamten stromalen vaskulären Fraktion (SVF) behandelt. Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lahmheit, der Schmerzen und des Bewegungsradius im Vergleich zu nicht behandelten Hunden (Black et al., 2007, Black et al., 2008).

Die Osteoarthritis (OA) ist eine häufige degenerative Erkrankung in der Veterinärmedizin, die auf verschiedene Gewebe um die Gelenke, wie Gelenkknorpel, subchondralen Knochen, Synovia und Bänder wirkt, wobei der Knorpel am häufigsten von der Osteoarthritis betroffen ist (Silvestre et al., 2007, Bockstahler et al., 2012, Maldonado and Nam, 2013). Derzeit werden mehrere therapeutische regenerative Strategien untersucht, um festzustellen, ob die autologen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) eine erhebliche Auswirkung auf die Regeneration und/ oder Aufrechterhaltung des Gelenkknorpels bei der Osteoarthritis haben (Oldershaw, 2012, Pigott et al., 2013, Vilar et al., 2013). Die autologe MSC-Therapie beruht auf der Isolierung dieser Zellen aus Gewebe, wie Fett oder Knochenmark (Takemitsu et al., 2012). Nach der Kulturexpansion werden sie wieder in den Patienten injiziert (Guercio et al., 2012), aufgrund der nachgewiesenen Affinität der MSCs für beschädigte Gelenke und

Gewebe, wie Kreuzbänder, Menisken und Knorpel (Agung et al., 2006). In der Veterinärmedizin zeigt die Auswertung früherer Studien, dass die autologe ASC-Therapie zur klinischen Besserung bei Pferden und Hunden mit orthopädischen Erkrankungen führt (Dahlgren, 2006, Harman et al., 2006, Black et al., 2007, Black et al., 2008, Nixon et al., 2008). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Wachstumsfaktoren in Plättchen-reichem Plasma (PRP) eine Art Vehikel, die spezifischen Rezeptortyrosinkinasen, enthalten, die als Verstärker wirken oder sogar die Wirkung von MSCs verlängern könnten (Ball et al., 2012, Rodriguez-Jimenez et al., 2012, Vilar et al., 2013). Dies könnte durch die entzündungshemmende Wirkung des PRP erklärt werden, die die MSCs in einem günstigeren Umfeld unterschiedlich unterstützen (Maldonado and Nam, 2013).

In einer anderen Studie werden ASCs direkt in das Hüftgelenk injiziert. Dies ergibt einen objektiven Fortschritt und verbessert die Beweglichkeit der Gliedmaße für weniger als drei Monate, nach ausschließlich einmaliger ASCs Behandlung (Vilar et al., 2014).

Ein weiteres Anwendungsgebiet für ASCs in der Kleintiermedizin sind Knochendefekte, wie Frakturen mit einem massiven Verlust an Knochensubstanz nach einem Trauma, aber auch nach einer großflächigen chirurgischen Resektion von Knochentumoren oder Knochenzysten. Entsteht ein sogenannter „kritischer Defekt“ oder wird die spontane Knochenheilung aus anderen Gründen behindert, sind in der Regel körpereigene Knochen oder Spongiosa nötig, um große Knochendefekte zu füllen. Alternativ können Knochentransplantate isoliert und mit Gerüstmaterialien aus MSCs des Knochenmarks oder Fettgewebes in Kombination erweitert werden, um eine osteogene Differenzierung sowie osteoinduktive Wirkung zu erreichen (Harasen, 2011).

## **2.4 Differenzierung ASCs**

Mit entsprechenden Wachstumsfaktoren ( $TGF\beta-1$ ,  $TGF\beta-2$ ,  $TGF\beta-3$ , BMP-2, BMP-6 oder BMP-9) im Medium können sich ASCs *in vitro* auch zu Chondrozyten differenzieren (Lin et al., 2005, Knippenberg et al., 2006, Mehlhorn et al., 2007). In Bezug auf die Anwendung von ASCs in der Knorpelreparatur könnte der infrapatellare Fettkörper eine passende Quelle zur Gewinnung von ASCs werden. Die Zellen des infrapatellaren Fettkörpers erfüllen alle Kriterien der MSCs, zudem weisen sie ein signifikantes chondrogenes Potential auf (Dragoo et al., 2003, Khan et al., 2008, Buckley et al., 2010). Es wird gezeigt, dass die ASCs vom infrapatellaren Fettkörpern, eine höhere chondrogene Kapazität haben, als die Knochenmark-



MSCs und ACSs, die vom subcutanen Fett abgeleitet werden (Sakaguchi et al., 2005, Mochizuki et al., 2006).

Die Behandlung von Rückenmarkverletzungen bei Hunden erzielt durch die Therapie mit mesenchymalen Stammzellen, und in jüngerer Zeit auch durch Neuralleiststammzellen (NCSCs), einen vielversprechenden Erfolg (Neirinckx et al., 2014). Mesenchymale Stammzellen stellen eine sichere Behandlungsmethode zur Versorgung von Rückenmarkverletzungen bei Hunden dar und zeigen einen positiven Effekt auf den Heilungsverlauf (Lim et al., 2007, Jung et al., 2009, Lee et al., 2009, Ryu et al., 2009, Lee et al., 2011, Park et al., 2011, Park et al., 2012, Ryu et al., 2012, Chung et al., 2013). Zu bedenken ist allerdings, dass die Regenerationsfähigkeit des Säugerrückenmarks sehr begrenzt ist (Lee-Liu et al., 2013). Die vollständige Regeneration würde die Produktion von neuen Neuronen und Glia mit erfolgreicher Re-Innervation der ursprünglichen Körperregionen erforderlich machen, um eine Wiederherstellung der Funktion zu erreichen. Noch gibt es keine Therapie, die auf dieses komplexe pathologische Geschehen zugeschnitten ist. Die Entdeckung der „ansässigen“ Stammzellen innerhalb des Nervensystems verspricht aber eine neue Therapie zu ermöglichen (Miller, 2006). Aktuelle Techniken auf Basis der kombinierten Stammzelltherapie könnten die Aktivierung der ansässigen neuralen Stammzellen aus ihrem Ruhezustand, deren Differenzierung in relevante Zelltypen (Neuronen, Gliazellen), Regulierung der Narbenbildung, Prävention von Zystenbildung, Sekretion von neurotrophen und anderen Faktoren sowie die Förderung der Matrixreparatur und -regeneration voranbringen (Sahni und Kessler, 2010, Donnelly et al., 2012). Zum Beispiel modulieren mesenchymale Stromazellen und Neuralleiststammzellen oxidativen Stress, Zytokine und Wachstumsfaktoren, die immunmodulierende, entzündungshemmende, proangiogene und antiapoptotische Wirkungen haben (Goldschlager et al., 2013, Neirinckx et al., 2014). Verletzungen des Rückenmarks bei Hunden treten häufig auf und können zu schweren und dauerhaften neurologischen Defiziten, ähnlich wie beim Menschen, führen. Typische Ursachen für canine Rückenmarkverletzungen können in akut und chronisch unterteilt werden. Akute Ursachen sind häufig Bandscheibenextrusionen und -protrusionen, Wirbelsäulentraumata und embolische Myelopathien. Chronische Rückenmarksverletzungen werden durch spinale Stenosen oder degenerative Myelopathien verursacht (Webb et al., 2010). Unabhängig von der Ursache der Schädigung werden primäre und sekundäre pathologische Veränderungen im geschädigten Rückenmark unterschieden (Olby, 2010, Webb et al., 2010). Primäre Schäden werden durch mechanische Kräfte, wie Prellungen, Scherkräfte, Platzwunden und Blutungen verursacht (Olby, 2010). Anschließend

sammelt sich Blut und vorgefallenes Bandscheibenmaterial im Wirbelkanal und verursacht eine Kompression und Minderdurchblutung. Durch dieses pathologische Geschehen können Veränderungen in der lokalen Ionenkonzentration (Kwo et al., 1989), Beeinträchtigung der Rückenmarkdurchblutung und Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke auftreten (Tator and Fehlings, 1991, Webb and Muir, 2000). Die einwandernden Entzündungszellen und reaktiven Astrozyten können oxidativen Stress auslösen und eine Aktivierung der neurodestruktiven molekularen Signale hervorrufen, die wiederum die Apoptose, Demyelinisierung, Nekrose und letztendlich den Verlust der Rückenmarksmorphologie und -funktion bedingen (Yip and Malaspina, 2012). Der Prozess und die zunehmende Schädigung können sich über mehrere Monate fortsetzen. Dies endet mit der Bildung einer Glianarbe, welche eine physikalische Barriere für die axonale Regeneration darstellt (McMahill et al., 2015b).

Nach einem akuten Rückenmarkstrauma bildet sich ein ungünstiges pro-inflammatorisches Milieu um die Verletzung, welches negative Auswirkungen auf die Zelltransplantation hat (Spitzbarth et al., 2011). Die Studie von Paul und Mitarbeitern (2009) untersucht drei Methoden zur Zellapplikation in das Rückenmark. Die Zellen werden direkt, lumbal intrathekal oder intravenös verabreicht. Nach 3-wöchigem Belassen der Zellen im Organismus werden diese anschließend histologisch untersucht. Es zeigt sich, dass bei der direkten Injektion 6,1% und bei der lumbalen intrathekalen Injektion 3,4% der Zellen im Injektionsgebiet nachgewiesen werden können. Bei der intravenösen Injektion werden lediglich 1,6% der ursprünglich injizierten Zellen nachgewiesen (Paul et al., 2009).

Eine andere Studie zeigt, dass zu viele Zellen in einem kleinen Raum schädlich sein können (Serigano et al., 2010). Drei Parameter nach der Transplantationszellaktivität in Bandscheiben werden beurteilt: die Anzahl der verbliebenen transplantierten MSCs, die Überlebensrate der *Nukleus pulposus* Zellen und die Apoptose der Zellen in *Nukleus pulposus* transplantierten Bandscheiben. In der Gruppe mit  $10^5$  transplantierten MSCs ist die Anzahl der transplantierten MSCs und lebensfähigen Zellen im *Nukleus pulposus* Gewebe zu gering. Eine nicht ausreichende Anzahl von Zellen kann die Rekonstruktion der Matrix und Mikroumgebung von degenerierten Bandscheiben nicht ermöglichen, was zu einem häufigen Absterben der transplantierten Zellen führt. Bei der Gruppe mit  $10^7$  transplantierten MSCs wird festgestellt, dass zu viele Zellen in einem begrenzten Raum bei einer Bandscheibendegeneration (IVD) ein Ungleichgewicht zwischen der relativ langsamen Diffusion von Nährstoffen und der Zellzahl auslöst. Dies kann die Apoptose von beiden, transplantierten MSCs und ansässigen Zellen, induzieren. Doch in dieser Studie, in einem begrenzten Modell, erzeugt die Transplantation von  $10^6$  MSCs, im Vergleich zu  $10^5$  und  $10^7$

MSCs die beste Versorgung der Strukturen und hemmt die Bandscheibendegeneration. Dies muss in längerfristigen Studien überprüft werden. Die Ergebnisse der Transplantation von  $10^5$ ,  $10^6$  und  $10^7$  MSCs legt nahe, dass die Menge der transplantierten Zellen wichtig ist, um die Hemmung oder das Fortschreiten der Degeneration zu optimieren und die beschädigte Bandscheibe zu regenerieren (Serigano et al., 2010).

Aus der Perspektive der klinischen Anwendung hängt die optimale Zahl der zu transplantierenden Zellen auch von dem Grad der Bandscheibendegeneration ab. Ho und Mitarbeiter (2008) vermuten, dass die Anwesenheit von MSCs auf verschiedene Ebenen der therapeutischen Behandlung wirkt sowohl in der Anfangsgruppe (frühe Degeneration), als auch in der Endgruppe (späte Degeneration). Es wird aber gezeigt, dass zu einem Zeitpunkt die Bandscheibendegeneration verlangsamt wird oder sogar stagniert (Ho et al., 2008).

Eine weitere Therapieoption ist die Implantation von Wharton-Gallert-Zellen (WJC) zur Behandlung der Bandscheibendegeneration (Zhang et al., 2015). In der Studie von Zhang et al. 2005 wird gezeigt, dass Wharton-Gallert-Zellen nicht nur in degenerierten Bandscheiben überleben, sondern auch die Bandscheibenmatrixbildung von Aggrecan und Typ-II-Kollagen in den degenerierten Bandscheiben fördern. Dies kann einen Nutzen in der zellbasierten Therapie von degenerativen Bandscheibenerkrankungen haben.

In einer Studie von Gabr et al. 2015 wird eine Strategie der klinischen Zelltherapie für Rückenmarkverletzungen durch die Verwendung von autologen Knochenmarkzellen für die Transplantation entwickelt, um die Remyelinisierung zu steigern und die neurologische Reparatur zu verbessern. In einem großen präklinischen Säugetiermodell werden Versuchshunde einer kurzen Quetschung des Rückenmarks unterzogen. Zwei Wochen nach der Verletzung werden grün-fluoreszierende-Protein-markierte, autologe, minimal manipulierte, adhärenz Knochenmarkzellen (ABMCs) intrathekal transplantiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit der autologen ABMC-Therapie zu untersuchen. Die Wirkungen der ABMC-Transplantation bei Hunden mit Rückenmarkverletzungen wird durch funktionelles neurologisches Scoring bestimmt. Die Integration von ABMCs in die verletzten Rückenmarkabschnitte wird durch histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen ermittelt und elektronenmikroskopische Analysen von Abschnitten des unbehandelten und behandelten Rückenmarks angefertigt. Diese Daten zeigen die Anwesenheit von grün-fluoreszierenden-Protein-markierten Zellen im verletzten Rückenmark bis zu 16 Wochen nach der Transplantation im subakuten letzten Rückenmarkabschnitt. Grün-fluoreszierende-Protein-markierte Zellen bleiben an der Stelle der Verletzung und werden im Gebiet der weißen Substanz und der überlebenden Axone

erfasst. Die ABMC Therapie in einem caninen Rückenmarkverletzungsmodell erweitert die Remyelinisierung und verstärkt die neuronale Regeneration, was die neurologischen Funktionen verbessert. Daher scheint die autologe ABMC-Therapie eine sichere und vielversprechende Therapie bei Rückenmarkverletzungen zu sein (Gabr et al., 2015).

Wie aufgeführt gibt es einige Forschungsgruppen die sich mit der Wirkung von Stammzellen auf erkrankte Organsysteme befassen. Jedoch fehlen Kontrollstudien in denen Stammzellen in ein gesundes Organsystem (bzw. in ein gesundes Rückenmark) transplantiert werden, um die Unbedenklichkeit der Stammzelltherapie zu beweisen (McMahill et al., 2015a).

#### **2.4.1 Verschiedene Arten der Stammzellmarkierung und deren Nachverfolgung bzw. Darstellung**

Nejadnik und Mitarbeiter (2012) beschreiben die Markierung von humanen mesenchymalen Stammzellen mittels GadofluorineM-Cy und Ferucarbotran. Sowohl die markierten, als auch nicht markierten humanen mesenchymalen Stammzellen (hMSCs) und Chondrozyten werden zusammen mit einem Gerüst in Knorpeldefekte von porcinen Femurkondylen implantiert. Danach erfolgt eine MRT-Untersuchung dieser Femura in der T1- und T2-gewichteten SE- und GE-Sequenz. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) zwischen den Implantaten und dem benachbarten Knorpel wird bestimmt und signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen analysiert. GadofluorineM-Cy markierte hMSCs und Chondrozyten zeigen eine positive Signalwirkung in den T1-gewichteten Sequenzen und eine negative Signalwirkung in den T2-gewichteten Sequenzen, während Ferucarbotran-markierte Zellen eine negative Signalwirkung auf allen Sequenzen haben. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis für beide, GadofluorineM-Cy und Ferucarbotran markierte hMCSs, ist signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den nicht markierten Kontrollzellen in den T2-gewichteten SE- und T2\*-gewichteten Sequenzen. Das Fazit dieser Studie ist, dass hMSCs durch einfache Inkubation mit GadofluorineM-Cy markiert werden können. Die markierten Zellen bieten eine erhebliche Signalwirkung in der MRT und wenig Beeinträchtigung auf die Chondrogenese im Vergleich zu Ferucarbotran markierten hMCSs. So könnte GadofluorineM-Cy ein alternativer MRT-Zellmarker zu Ferucarbotran sein (Nejadnik et al., 2012).

Mesenchymale Stammzellen werden zur Behandlung von Lebererkrankungen bei Hunden vorgeschlagen. Sie unterstützen die Geweberegeneration durch Sekretion und Stimulation von Wachstumsfaktoren und immunmodulatorischen Mediatoren. Zu dem beteiligen sie sich

an der Vaskulogenese, einer Funktion, die für die Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herzmuskels, des Darms, der Nieren und der Gliedmaßen untersucht wird (Dar et al., 2012, Ueno et al., 2006). Mesenchymale Stammzellen können die Leberentwicklung und Regeneration nach Hepatektomie und Ischämiereperfusionsschaden stimulieren. Außerdem werden mesenchymale Stammzellen verwendet mit dem Ziel Leberfibrosen zu reduzieren (Zhao et al., 2012). Die Studie von Spriet und Mitarbeitern (2015) vergleicht die portale, systemische intravenöse und splenale Injektion von mesenchymalen Stammzellen und deren Ausscheidung über Leber im Beagle. Vier gesunde Beagle werden in die Studie eingeschlossen. Jeder Hund erhält mesenchymale Stammzellen über alle drei Applikationsmethoden in willkürlicher Reihenfolge, im Abstand von einer Woche. Zehn Millionen Fett-abgeleitete allogene mesenchymale Stammzellen, die mit Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )-hexamethyl-propylenamin oxim (HMPAO) markiert werden, werden für jede Injektion verwendet. Die mesenchymale Stammzellverteilung wird subjektiv beurteilt. Die portale Injektion ergibt starke, diffuse, homogene Aufnahmen durch die Leber, während die systemische intravenöse Injektion zu mesenchymalen Stammzellansammlungen in der Lunge führt. Nach der splenalen Injektion wird eine milde Retention in der Milz sowie eine starke, diffuse, homogene hepatische Aufnahme beobachtet. Die systemische Injektion von mesenchymalen Stammzellen kann keine wünschenswerte Technik zur Lebertherapie aufgrund der pulmonalen Ansammlung sein. Die Milzinjektion stellt eine gute Alternative zur portalen Injektion dar. Die szintigraphische Verfolgung mit  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO ist eine wertvolle Technik für die Beurteilung der mesenchymalen Stammzellenverteilung und Quantifizierung kurz nach der Verabreichung. Die Daten, welche später als 24 Stunden nach der Injektion erhalten werden, müssen aufgrund der suboptimalen Kennzeichnungspersistenz mit Vorsicht interpretiert werden (Spriet et al., 2015).

Technetium-99m hat eine 6-stündige Halbwertszeit und kann mit einer Gamma-Emission von 140 kV effizient von einer Gammakamera aufgenommen werden. Jedoch reicht dies nicht für eine längerfristige Verfolgung der mesenchymalen Stammzellen, z.B. über mehrere Wochen oder Monate, aus (Daniel, 2006).

Knight und Mitarbeiter (2007) vergleichen die Plättchenbindung und Bioverteilung von  $^{99m}\text{Tc}$ -rBitistatin bei Tieren und Menschen.  $^{99m}\text{Tc}$ -rBitistatin ist ein Radioligand für  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  (GPIIb/IIIa) Rezeptor auf Blutplättchen und wird als diagnostisches Radiopharmazeutikum für *in vivo* Bildgebung von akuten Thromben und Embolien entwickelt. Hier wird gezeigt, dass in Blutstichproben bei Hunden das  $^{99m}\text{Tc}$ -rBitistatin den Blutpool in einer biexponentiellen Weise verlässt. Ca. 57% des  $^{99m}\text{Tc}$ -rBitistatin verlassen das Blut mit einer

Halbwertszeit von 20 Minuten und 43% von 5,1 Stunden. 20 Minuten nach der Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -rBitistatin wird der Großteil an Plättchen gebunden. Die Plasma-Radioaktivitätswerte sinken mit Halbwertszeiten von 3,8 Minuten und 144 Minuten. Die Fraktionierung von Blutproben der Hunde zeigt, dass 81% bis 87% der Blutaktivität nach 1 Stunde bzw. 4 Stunden an Thrombozyten gebunden sind. Bei Meerschweinchen wird ein höheres Maß der Bindung an Thrombozyten beobachtet, wobei 88, 92 und 95% der Gesamtblutaktivität nach 1, 2 und 4 Stunden an Blutplättchen gebunden wird (Knight et al., 2007).

Weiterhin berichtet eine Studie davon, dass canine epidermale Neuralleistenstammzellen (cEPI-NCSCs) in das normale Rückenmark von gesunden Hunden, die für die Forschung gezüchtet werden, implantiert werden (McMahill et al., 2015b). Dazu gehören neuartige Entwicklungsprotokolle für die *ex vivo* Expansion von cEPI-NCSCs, die Applikation von cEPI-NCSCs in das Rückenmark, die Markierung der Zellen und die anschließende Verfolgung der Transplantate im lebenden Tier durch die Kernspintomographie. Über die gesamte Dauer der Untersuchung können cEPI-NCSCs im Rückenmark nachgewiesen werden. Die Zellen pflanzen sich in diesem Zeitraum nicht fort und migrieren nicht. Die Gewebereaktion auf die Zelltransplantate ist überwiegend gefäßassoziiert und mittelgradig von reaktiver Astroglie und Mikrogliaaktivierung bestimmt. In dieser Studie wird gezeigt, dass cEPI-NCSC-Transplantate im Rückenmark von gesunden Hunden ohne größere nachteilige Auswirkungen überleben. Sie bleiben an Ort und Stelle im normalen Rückenmark, können die Angiogenese und den Gewebeumbau fördern und eine Gewebereaktion hervorrufen, die bei Patienten mit Rückenmarkverletzung von Vorteil sein können. Die Hunde werden mit Hilfe eines 1,5-Tesla Magnetresonanztomographen untersucht. Um die ideale FeO-Markierungskonzentration für die MRT-Verfolgung zu bestimmen, werden die markierten cEPI-NCSCs in das Rückenmark von Hundekadavern injiziert. Die Zellen werden für 24 Stunden mit Eisenoxidpartikeln markiert, um die Wirkung von Eisenoxid auf die frühe Zelllebensfähigkeit zu bewerten. cEPI-NCSCs überleben und vermehren sich *ex vivo* nach der Markierung weiter. Bei einer Konzentration von 25 pg der Eisenoxidpartikel pro Zelle enthalten diese  $34\% \pm 16\%$  Eisen, während bei 50 pg Eisen pro Zelle,  $70\% \pm 10\%$  der Zellen Eisen enthalten. Am Ende des Markierungszeitraums von 24 Stunden sind sowohl 98% der mit 25 pg Eisen markierten Zellen als auch die mit 50 pg Eisen markierten Zellen lebensfähig. Die Lebensfähigkeit (98%) ist gleich den nicht markierten Zellen. Die Zellen für die Transplantate werden mit 40 pg Eisenoxidpartikeln pro Zelle markiert. Für die *in vivo* Verfolgungsstudie werden die Hunde vor der Operation, unmittelbar nach der Operation, 2 Tage und 1, 2 und 3 Wochen nach der Stammzellapplikation

untersucht. Die MRT wird für die Zellortung und subjektive Beurteilung der Persistenz verwendet. Bemerkenswert ist, dass cEPI-NCSCs an der Injektionsstelle blieben. Es werden keine cEPI-NCSCs an anderen Lokalisationen, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Rückenmarks festgestellt. Die räumliche Auflösung der MRT ermöglicht eine nichtinvasive Überwachung des Transplantats im lebenden Tier (Bulte et al., 2002, Bulte et al., 2004). Durch die MRT wird die intraparenchymale Injektion der cEPI-NCSCs bei drei der vier Injektionsstellen und die extradurale Lage der vierten Injektion nachgewiesen. Aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber den Suszeptibilitätsartefakten sind die Gradientenechosequenzen die bevorzugten MRT-Sequenzen zum Nachweis von Eisenoxid-markierten Zellen. Die MERGE-Sequenz ist empfindlicher als die SPGR-Sequenz, die den Unterschied in der Größe der Fläche des „*signal void*“ (Signalauslösung) erklärt. Die Verwendung einer zusätzlichen T2-FSE-Sequenz ist von großem Wert, da diese Sequenz eine noch bessere Einschätzung der Lage der mit Eisen-markierten cEPI-NCSCs um das Rückenmarkparenchym erlaubt. Der T2 hyperintense Rand um die Injektionsstelle 2 Tage nach der Operation könnte ein Hinweis für ein Ödem und/ oder eine Entzündung nach sekundärer Zellinjektion sein. Eine Begrenzung der MRT-Verfolgung von Eisenoxid-markierten Zellen ist die Unfähigkeit eine Quantifizierung durchzuführen. Die Persistenz des „*signal void*“ an der Injektionsstelle im Laufe der Zeit deutet jedoch darauf hin, dass die Markierung an dieser Stelle stationär ist.

### **3 Computertomografie**

#### **3.1 Funktionsweise eines Computertomografen**

Die Computertomografie beruht auf dem Prinzip der Röntgenstrahlung und zählt zu den Schnittbildverfahren. Die Röntgenstrahlen zeigen eine unterschiedliche Interaktion bzw. Absorption durch die jeweiligen Gewebe des Körpers. Der Kontrast in der Computertomografie wird durch die Dichteunterschiede benachbarter Bildpunkte bestimmt (Alkadhi, 2011). In der Computertomografie zeigt sich eine hohe Kontrastauflösung; es können Gas, Fett, Knochen, Metall und verschiedene Weichteildichten unterschieden werden. Die Abschwächung der Röntgenstrahlen durch z. B. unterschiedliche Gewebe wird in Hounsfield Einheiten (HE) angegeben. Der Referenzwert für Hounsfield-Einheiten bezieht sich auf die Dichte von Wasser und hat einen festgelegten Wert von 0 HE. Die spezifischen Dichten erlauben in gewissem Maße eine Gewebeerkennung (Luft: -1000 HE, Fett: -50 HE, Blut: 50-60 HE, kalzifizierter Knochen bis 500 HE) (Hounsfield, 1980, Pschyrembel, 2002, Kalender, 2006).

Ein Computertomograf besteht aus einer Untersuchungseinheit, einem Patiententisch, einer Bedienerkonsole und gegebenenfalls weiteren Arbeitsplätzen. Die Untersuchungseinheit ist ein Ring, der die Röntgenröhre, den Detektorkranz und zugehörige Geräte enthält. Im Zentrum der Gantry liegt der Patient auf dem Schiebetisch. Die Röntgenröhre dreht sich auf einer Kreisbahn um die gewünschte Lokalisation, z. B. den Thorax. Diese Kreisbahn stellt die X-Y-Ebene dar, wobei die X-Achse horizontal und die Y-Achse vertikal ausgerichtet ist. Das Isozentrum der Untersuchungseinheit ist der zentrale Punkt dieser Ebene. Die dritte Dimension wird durch die Z-Achse repräsentiert, die sich entlang der Orientierung des Patiententisches befindet. Die Patientenliege ist eine Gleitschiene auf einem festen Tisch mit einstellbarer Höhe und einer definierten Vorwärtsbewegung (Kalender, 2006). Die Bedienerkonsole befindet sich in einem anderen Raum oder hinter einer strahlungsundurchlässigen Abschirmung und ermöglicht den Betrieb der CT-Einheit (Hounsfield, 1980, Kalender, 2006, Schwarz and Saunders, 2011).

Eine Röntgenröhre ist eine Vakuumröhre, in der Röntgenstrahlen erzeugt werden. Diese enthält eine Kathode (Filament) und eine Anode (Zielbereich). Ein konventioneller Röntgenstrahler besteht aus einer in einem Vakuumgefäß angeordneten negativ geladenen Kathode, die einer rotierenden positiv geladenen Anode gegenübersteht. Die Kathode sendet bei Erwärmung Elektronen aus, die beschleunigt werden und auf die Anode in einem



Brennfleck auftreffen (Alkadhi, 2011). Durch das Abbremsen der Elektronen entsteht sowohl charakteristische Röntgenstrahlung, als auch Röntgenbremsstrahlung, die ein breites Energiespektrum aufweist. Der Rest der Energie wird in Wärme umgewandelt, so dass sich die Röntgenröhre im Betrieb erwärmt. Die Temperatur der Verbrennungsströme kann auf 1000-1500 °C ansteigen. Die Wärme wird durch Leitung im gesamten Anodenkörper und durch Wärmestrahlung (Infrarotstrahlung) zum Röhrengehäuse (80%) abgegeben. Die Wärme wird aus dem Rohrgehäuse in die Umgebung durch Konvektion in die Atmosphäre abgegeben. Im Drehgehäusestrahler rotiert das gesamte Röhrengehäuse einschließlich der Kathode und die Anode bildet eine Außenwand des Gehäuses. Die Anode kann daher durch direkten Kontakt mit einer Kühlflüssigkeit sehr effizient gekühlt werden. Viele Röntgensysteme, einschließlich der CT, verfügen über integrierte Sicherheitsfunktionen, die es dem Gerät nicht erlauben unter „überhitzten“ Bedingungen zu arbeiten. Die Temperatur kann nicht direkt im Fokusbereich gemessen werden, da der Fokus ein kleiner, höchst beanspruchter Bereich unmittelbar im Auftreffpunkt der Elektronen ist. Es müssen indirekte Werte analysiert werden, die die Fähigkeit der Anode charakterisieren, die während der Röntgenemission erzeugte Wärme, wie Anodenwärmeanodendissipations- / Abkühlrate oder Rohrdissipation speichern (Bushberg, 2002).

### **3.1.1 Kollimatoren, Filter und Abschirmung**

CT-Systeme haben verschiedene Kollimatoren, Filter und Abschirmungen, die die Filtration der Röntgenspektren, eine Definition der gemessenen Schichten, Schutzdetektoren gegen Streustrahlung und allgemeinen Strahlenschutz ermöglichen. Diese variieren von Untersuchung zu Untersuchung, aber sie haben immer die gleichen Funktionen (Kalender, 2006). Die Kollimation im CT dient dazu, eine gute Bildqualität zu gewährleisten und unnötige Strahlendosen für den Patienten zu reduzieren. Es gibt Kollimatoren zwischen der Röntgenquelle und dem Patienten (Röhren- oder Prä-Patient-Kollimatoren) und zwischen dem Patienten und den Detektoren (Detektor- oder Post-Patienten-Kollimatoren). Der Röhren-nahe Kollimator wird verwendet, um den Röntgenstrahl zu bündeln, bevor er in den Patienten eintritt. Dies beschränkt den angelegten Röntgenstrahlfluss auf einen schmalen Bereich und bestimmt die Form des Röntgenstrahls (Kalender, 2006). Der Kollimator besteht aus einem Satz von Kollimatorblättern aus hochabsorbierenden Materialien, wie Wolfram oder Molybdän. Die Öffnung dieser Flügel wird entsprechend der gewählten Schichtbreite, Größe und Lage des Brennflecks eingestellt. Der Kollimator definiert die Schichtdicke für

Single-Slice-CTs. Die Rohrkollimatoren definieren das Dosisprofil entsprechend der gewünschten Schichtdicke. Die Detektorkollimatoren bestimmen das Empfindlichkeitsprofil, sowie die Schichtdicke und reduzieren die Streustrahlung (Schwarz and Saunders, 2011).

Die von der Röntgenröhre emittierten Röntgenphotonen weisen ein breites Spektrum auf. Die weichen, energiearmen Röntgenstrahlen, die stark zur Patientendosis und Streustrahlung, aber weniger zum detektierten Signal beitragen, müssen vor Eintritt in den Patienten entfernt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, verwenden die meisten CT-Hersteller Röntgenfilter. Die inhärente Filtration der Röntgenröhre, typischerweise 3 mm Aluminiumäquivalentdicke, ist der erste Filter (Kalender, 2006). Zusätzlich können flache oder geformte Filter verwendet werden. Zwischen der Röntgenquelle und dem Patienten befinden sich Flachfilter aus Kupfer oder Aluminium. Sie modifizieren das Röntgenspektrum gleichmäßig über das gesamte Untersuchungsfeld. Da der Querschnitt eines Patienten meist oval geformt ist, verwenden manche Hersteller geformte Filter. Diese Filter sind peripher von erhöhter Dicke, so dass sie die Streustrahlung aus der Peripherie reduzieren. Sie sind aus einem Material mit einer niedrigen Atomzahl und hoher Dichte hergestellt, wie z. B. Teflon. Bei einigen Maschinen werden kammförmige Kollimatoren nahe dem Detektorkranz verwendet, um die effektive Detektorelementbreite zu verringern und so die erreichbare geometrische Auflösung zu erhöhen (Schwarz and Saunders, 2011).

### **3.1.2 Detektor**

Der Detektor ist eine Einheit zum Nachweis hochenergetischer Teilchen, wobei die entstandene Strahlung gemessen wird. Er wirkt in zwei Schritten. Zuerst empfängt er die einfallenden Röntgenphotonen über röntgenempfindliche Detektorelemente mit einer bestimmten geometrischen Konfiguration. Danach transformiert er die Röntgenphotonen in ein entsprechendes elektrisches Signal, das dann verstärkt und von einer analogen zu einer digitalen Form (über Analog-Digital-Wandler) umgewandelt wird. Dieser Schritt ist relativ einfach zu spezifizieren und nur wenigen Schwankungen unterworfen. Es gibt zwei Detektortypen (Schwarz Müller-Erber and Silberstein, 2012).

Die Ionisationskammern werden oft mit dem Edelgas Xenon unter hohem Druck gefüllt. Gasdetektoren sind aufgrund ihrer begrenzten Detektionseffizienz und der Schwierigkeit, sie für ein mehrreihiges Design herzustellen, obsolet geworden (Schwarz Müller-Erber and Silberstein, 2012).

Szintillationsdetektoren in Form von Kristallen, wie Cäsiumjodid oder Cadmiumwolframat, und keramischen Materialien, wie Gadoliniumoxysulfid, werden heute überwiegend wegen ihrer kurzen Abkühlzeit verwendet. Ultraschnelle Keramik (Gadoliniumoxysulfid-Basis) hat in diesem Bereich überlegene Eigenschaften und ist damit die beste Wahl für räumliche Auflösung und Bildqualität (Kalender, 2006). Das alternative Detektorkonzept ist die Flachdetektortechnologie, diese bietet im Vergleich zu Röntgenfilmen und Bildverstärkern einen höheren Dynamikbereich, eine Dosisreduzierung, eine schnelle digitale Auslesung und die Möglichkeit für dynamischen Erfassungen von Bildserien. Die Flachdetektor-CT bietet eine sehr effiziente Möglichkeit, zweidimensionale (2D) radiographische oder fluoroskopische und 3D-CT-Bildgebung zu kombinieren. Es wird gezeigt, dass die Flachdetektor-CT eine höhere räumliche Auflösung bietet, aber eine Reihe von Nachteilen umfasst, wie eine geringere Dosisleistung, ein kleineres Sichtfeld und eine geringere zeitliche Auflösung. Praktische Vorteile sind die Verfügbarkeit der sofortigen CT-Bildgebung im Operationsraum (Kalender and Kyriakou, 2007). Potentielle Vorteile der Szintillationsdetektoren sind die Möglichkeit, mit größeren Konuswinkeln zu scannen, ohne dass Detektoren mit 1024 Zeilen oder mehr und die hohe räumliche Auflösung, insbesondere bei mittleren bis großen Untersuchungsfeldern, entwickelt werden müssen. Flachdetektoren wurden für die digitale Radiographie entwickelt und ihre Verwendung für die CT wird derzeit von den Herstellern erforscht (Dössel, 2016).

Computertomografen der ersten und zweiten Generation arbeiten nach dem Translations-Rotations-Prinzip, bei dem die Strahlenquelle und der Detektor den Patienten in einer linearen Translationsbewegung abtasten und diesen Vorgang jeweils nach einem Rotationsschritt wiederholen. Mit Computertomografen der dritten Generation wird die gleichzeitige Rotation der Röntgenröhre und des Detektorkranzes möglich. Darüber hinaus wird die Anzahl der Detektoren und der Winkel des Fächerstrahls erheblich erhöht, sodass der Röntgenstrahl den gesamten Patienten abtasten kann. Die translatorische Bewegung der CT-Scanner der ersten und zweiten Generation konnte daher abgeschafft werden, was die Abtastzeiten wesentlich reduzierte (Bushberg, 2002).

Mehrschicht-CT-Systeme verwenden immer die Technologie der dritten Generation und liefern Untersuchungszeiten, die nicht länger als 0,5 s pro Rotation sind. Aufgrund des Problems von Ringartefakten mit Scannern der dritten Generation wurden CT-Scanner der vierten Generation entworfen. Die Detektoren werden separat in einem stationären 360° Ring um den Patienten platziert und nur die Röntgenröhre rotiert. Während bei Scannern der dritten Generation Daten gleichzeitig vom Detektorkranz erfasst werden, sammelt ein

einzelner Detektor der vierten Generation die Daten über die Zeitperiode, die für die Rotation der Röntgenröhre durch den Bogenwinkel des Lüfters benötigt wird. Jeder Detektor stellt auch seinen eigenen Referenzdetektor dar. Auf diese Weise wurden Ringartefakte in Scannern der vierten Generation vermieden. Diese Technologie erfordert viele Detektoren, da der Detektorkranz einen 360° Winkel abdeckt. Es wird heutzutage nicht verwendet, um Mehrschicht-CT-Einheiten zu entwerfen, weil hohe Kosten für solch eine immense Anzahl von Detektoren entstehen (Schwarz and Saunders, 2011).

Bei Scannern der dritten Generation drehen sich die Röntgenröhre und der Dektorkranz um den Patienten. In Kombination wird dies auch als „rotierende Untersuchungseinheit“ bezeichnet, obwohl sich nicht alle Teile der Untersuchungseinheit drehen. Diese Komponenten erfordern eine Anzahl von elektrischen Anschlüssen für Hochspannungsenergie, Datenübertragung und Steuerung. In den meisten frühen CT-Systemen werden die Verbindungen zwischen den Komponenten auf der Rotationsseite des Untersuchungseinheitslagers mit der stationären Seite des Lagers unter Verwendung von Kabeln hergestellt. Sie sind von endlicher Länge und erlauben eine Drehung von vielleicht 700°. Infolgedessen müssen diese Systeme die Drehrichtung zwischen den Bildern stoppen und umkehren (Bushberg, 2002). Die Alternative zu diesem Kabelsystem ist die Schleifringtechnik. Es ermöglicht die kontinuierliche kreisförmige Rotation der Röntgenröhre und anderer Komponenten eines CT-Systems. In einem Schleifring ermöglichen elektrische Bürsten Verbindungen zwischen kontinuierlich rotierenden und feststehenden Bauteilen. Durch die Schleifringgestaltung können größere Drehgeschwindigkeiten erreicht werden, was eine kürzere Abtastzeit ermöglicht. Dies führt schließlich zur Gestaltung des modernen helikalen CT-Scanners (Schwarz and Saunders, 2011).

Die Helikal-CT repräsentiert ein CT-System mit Schleifringtechnologie, bei dem eine kontinuierliche Röntgenröhrenrotation mit gleichzeitigem und kontinuierlichem Tischvorschub durch die Untersuchungseinheit verwendet wird. Die Röntgenröhre beschreibt einen spiralförmigen Weg um das Objekt. Helikal-CT-Scanner werden als einzelne Sektion (einzelne Schicht, einzelne Detektorreihe), duale Sektion (Dual-Slice, Dual-Detektor-Reihe) oder Multisektion (Multislice, Multidetektor, Multirow) gemäß der maximalen Anzahl von Schichtbildern, die pro Untersuchungseinheitsrotation erzeugt werden, bezeichnet. Die helikale CT-Technologie ermöglicht es, ein gegebenes Volumen viel schneller abzubilden (z. B. 30 s für ein Abdomen). Noch wichtiger ist, es erlaubt ein Volumen während einer konsistenteren Phase der Kontrastverstärkung abzubilden. Dies ist von großem Vorteil für die CT-Angiographie und Mehrphasen-Abdomen-Bildgebung. Das Ausmaß der sequentiellen

Abdeckung oder die Gesamtzeit der Abtastung ist im Allgemeinen durch die Röntgenröhrenerhitzung begrenzt (Schwarz and Saunders, 2011).

Bei der Ein-Zeiler-CT sind die Detektoren in der Z-Achse äußerst breit, z. B.  $1 \times 20$  mm. Fast das gesamte Detektorelement erfasst aktiv die Strahlung und die Schichtdicke wird durch die Kollimatorbreite bestimmt. Die Kollimatorbreite ist standardmäßig immer kleiner als die Detektorbreite. Daher kann für die Einzelschicht-CT die Schichtdicke über eine kleinere Kollimatorbreite verringert werden, jedoch ist die Ausnutzung des Röntgenstrahls geringer, daher sinkt auch das Signal-Rausch-Verhältnis. Dies kann teilweise durch Erhöhung der mAs kompensiert werden. Als ein Vorteil verringert sich die Teilvolumenmittelung und die räumliche Auflösung wird mit einer dünneren Schichtdicke verbessert (Alkadhi, 2011).

Bei der Mehrschicht-CT sind die Detektoren viel kleiner (z. B.  $< 1 \times 1$  mm). Die Detektorgröße bestimmt die kleinstmögliche Schichtdicke und die Kollimatoren bestimmen die Anzahl der verwendeten Detektoren. Wenn nur die zwei zentralen Detektoren verwendet werden, kann die Schichtbreite unter die Detektorbreite reduziert werden. Um eine Variation der Schichtbreite zu ermöglichen und die Abtastzeit zu verkürzen, können die Signale von mehreren Reihen von Detektorelementen kombiniert werden, sogenanntes „Binning“. Das „Binning“ kann während der Anforderung oder von Rohdaten nach der Untersuchung durchgeführt werden. Es gibt zwei Detektorreihendesigns in Mehrschicht-Systemen, diejenigen mit Detektorelementen gleicher Breite in jeder Detektorreihe und solche mit Detektorelementen ungleicher Breite in den verschiedenen Detektorreihen (Bushberg, 2002). Mit Mehrschicht-CT kann eine viel höhere anatomische Abdeckung in der gleichen Zeit mit besserer Auflösung durch dünnere kollimierte Schichten erzielt werden, als bei der Einzelschnitt-CT (Alkadhi, 2011). Für die gleiche anatomische Abdeckung und Untersuchungszeit mit Single-Slice-CT muss man entweder den Pitch oder die Schichtdicke erhöhen. Die Untersuchung ist schneller und bietet eine bessere Zeit- und Kontrastaufklärung und weniger Bewegungsartefakte. Folglich werden Mehrphasenuntersuchungen (z. B. arterielle, venöse, Portalphasenuntersuchungen) möglich. Dünnere Schichtdicken sind möglich, was die räumliche Auflösung verbessert und die Teilvolumenmittelung reduziert. Durch mehr Patientenlängenabtastung pro Umdrehung können höhere Röntgenröhrenstromereinstellungen verwendet werden, was wiederum das Bildrauschen reduziert. Eine Routineuntersuchung erfordert eine Übersichtsröntgenaufnahme für die anatomische Orientierung und die Untersuchungsbereichsauswahl (Slice), um die Untersuchung im sequentiellen oder helikalen Modus durchzuführen. Eine Röntgenaufnahme ähnlich einem herkömmlichen Röntgenbild ist sehr nützlich für die Auswahl einzelner

Schichten oder kompletter Untersuchungsbereiche. Dieses Röntgenbild wird mit geringer Dosis und geringer räumlicher Auflösung durch langsames Transportieren des Patienten durch das Messfeld mit der Röntgenröhre in einer festen Position mit kontinuierlicher oder gepulster Strahlung aufgenommen. Seitliche Aufnahmen sind besonders nützlich, um die Neigung der Untersuchungseinheit entsprechend der Anatomie auszuwählen (Schwarz and Saunders, 2011).

### **3.2 Artefakte in der Computertomografie**

Artefakte sind ein häufiges Phänomen in der CT, die zu einer deutlichen Verschlechterung der Bildqualität führen können. In der Veterinärmedizin gibt es einige dieser Artefakte, besonders wegen der Varianz in der Anatomie des Patienten und der Tatsache, dass ältere CT-Einheiten verwendet werden, deren Softwareartefakte weniger berücksichtigt wurden. Heutzutage minimieren integrierte Designfunktionen in modernen CT-Geräten einige Arten von Artefakten und können teilweise durch die Scanner-Software korrigiert werden (Barrett and Keat, 2004). Die meisten CT-Artefakte treten aufgrund der Wechselwirkungen zwischen Patient und Maschine auf (Schwarz and Saunders, 2011).

In der CT repräsentiert jede systematische Diskrepanz zwischen den rekonstruierten Werten in dem Bild und dem wahren Dämpfungskoeffizienten des abgebildeten Objekts ein Artefakt (Barrett and Keat, 2004, Schwarz and Saunders, 2011). In der Rekonstruktionstechnik geht man davon aus, dass alle Messungen stabil sind und sich jeder Messfehler im rekonstruierten Bild widerspiegelt. Er gibt somit vier Arten von Artefakten: Streifen spiegeln eine Inkonsistenz in einer einzigen Messung wider, Schattierungen sind auf eine Gruppe von Ansichten zurückzuführen, die schrittweise von der wahren Messung abweichen, Ringe sind Fehler in der individuellen Detektorkalibrierung und Verzerrungen ergeben sich durch die helicale Rekonstruktion. Außerdem ist es möglich, Artefakte aufgrund ihres Ursprungs zu gruppieren. Hierbei erfolgt die Einteilung in physikalische Artefakte, die sich aus den physikalischen Prozessen ergeben; patientenverursachte Artefakte, welche z. B. die Patientenbewegung oder metallische Materialien im oder am Körper beinhalten; CT-System-basierte Artefakte, die aus Störungen in der Scannerfunktion resultieren, sowie Rekonstruktionsartefakte, die durch den Bildrekonstruktionsvorgang entstehen (Barrett and Keat, 2004).

### 3.2.1 Strahlungsaufhärungsartefakt

Die CT verwendet, wie alle medizinischen Röntgenstrahlen, ein polyenergetisches Röntgenspektrum mit Energie von etwa 25-120 keV, wobei der Röntgendämpfungskoeffizient energieabhängig ist. Durchdringt nun die Röntgenstrahlung den Patienten mit einer bestimmten Dicke werden niederenergetische Strahlungen in einem größeren Ausmaß gedämpft als höherenergetische Strahlungen. Da sich der Röntgenstrahl durch die Dicke von Weichteilgewebe und Knochen ausbreitet, wird das Spektrum zur höheren Energie verschoben. Demzufolge wird die mittlere Energie des Röntgenstrahls größer („härter“), wenn er durch das Gewebe hindurchgeht, weil die Dämpfung von Knochen größer ist, als die des Weichteilgewebes, verursacht Knochen mehr Strahlenhärtung, als eine äquivalente Dicke des Weichteilgewebes (Bushberg, 2002). Aus diesem Effekt können zwei Artefakte entstehen, das *Cupping*-Artefakt und das Auftreten von dunklen Bändern oder Streifen zwischen dichten Objekten (Alkadhi, 2011).

*Cupping*-Artefakt:

Röntgenstrahlen, die durch den mittleren Teil eines gleichmäßig zylindrischen Phantoms hindurchgehen, sind mehr gehärtet als diejenigen, die an den Kanten vorbeigehen, weil sie durch mehr Material hindurchgehen. Wenn der Röntgenstrahl härter wird, nimmt die Geschwindigkeit, mit der er gedämpft wird ab, so dass der Röntgenstrahl intensiver ist, wenn er die Detektoren erreicht, als wenn er nicht gehärtet worden wäre. Daher unterscheidet sich das resultierende Dämpfungsprofil von dem idealen Profil, welches man ohne Strahlenhärtung erhalten würde (Barrett and Keat, 2004).

Dunkle Bänder und Streifen:

Dunkle Bänder und Streifen entstehen vor allem an Grenzen von Geweben mit stark unterschiedlichen Schwächungswerten (Alkadhi, 2011). Sie treten auf, weil der Teil des Röntgenstrahls, der durch ein Objekt an einer bestimmten Position weniger gehärtet wird, als wenn er beide Objekte an einer anderen Position durchdringen würde. Diese Art von Artefakt kann sowohl in knöchernen Bereichen und bei Kontrastmitteluntersuchungen auftreten (Barrett and Keat, 2004).

### 3.2.2 Aliasing (Unterabtastung)

Der entscheidende Faktor in der Bildqualität ist die Anzahl der Projektionen, die zur Rekonstruktion eines CT-Bildes verwendet werden. Wird ein zu großes Intervall zwischen den Projektionen gewählt (Unterabtastung), kann dies zu einer fehlerhaften Registrierung von

Informationen über scharfe Kanten und kleine Objekte durch den Computer führen. Dies hat zur Folge, dass feine radiale Streifen in der Bildperipherie erscheinen, die nur in einem Abstand zu stark abschwächenden Objekten sichtbar sind. Dieses Phänomen wird als Bild-Aliasing bezeichnet (Alkadhi, 2011). Streifen, die unmittelbarer in der Nähe von Objektkanten auftreten, werden eher durch Unterabtastung innerhalb einer Projektion verursacht und als Projektions-Aliasing bezeichnet (Barrett and Keat, 2004, Schwarz and Saunders, 2011).

### **3.2.3 Partialvolumenartefakt**

Das Partialvolumenartefakt tritt auf, wenn ein Objekt nur teilweise in die Breite des Röntgenstrahls hineinragt (Bushberg, 2002), schräg verläuft oder kleiner als die Abtastebene ist. Der Effekt kann als Verwischen von Objekträndern, fehlerhaften Dämpfungsmessungen, Pseudolonen und Streifen vermerkt werden. Jeder Detektor erzeugt sein Ausgangssignal auf der Grundlage seiner Röntgenbelichtung, was das Ergebnis der mittleren Dämpfung entlang des Strahlenganges ist. Bei der Darstellung dieser Dämpfungsmessungen in einer Matrix und unter Berücksichtigung der Schichtdicke repräsentiert jedes Volumenelement (Voxel) einen mittleren Dämpfungswert für die verwendete Schichtdicke. Die wahren Dämpfungswerte von Objekten, die teilweise eindringen, schräg verlaufen oder dünner als die Scheibenbreite sind, werden mit den Dämpfungswerten benachbarter Strukturen gemittelt. Diese Mittelung verwischt scharfe Objektränder und wenn Dämpfungswerte an solchen Stellen gemessen werden, sind sie für keine der benachbarten Strukturen repräsentativ (Bushberg, 2002). Partialvolumenartefakte werden durch die keilförmige Geometrie des Röntgenstrahlungsfeldes erzeugt. Das Partialvolumen ist abhängig von der Anatomie des Patienten. Abrupte anatomische Veränderungen entlang der Z-Achse haben die dramatischsten Teilvolumenartefakte (Brüning et al., 2008).

### **3.2.4 Bewegungsartefakte**

Bewegungsartefakte in der CT können als Streifen, Doppel- oder Mehrfachkonturen, Geisterbilder und unscharfe Ränder auftreten (Alkadhi, 2011). Häufig beobachtete Artefakt-induzierende Bewegungen beinhalten freiwillige Patienten- und Atmungsbewegungen sowie unfreiwillige kardiale und peristaltische Bewegungen (Barrett and Keat, 2004). Die Streifen gehen von der Kante eines sich abrupt bewegenden und stark dämpfenden Körperteils aus, wohingegen eine Verwischung mit mehr allmählichen Bewegungsmustern auftritt. In beiden



Fällen verletzen die geometrischen Inkonsistenzen zwischen den Ansichten eine Grundanforderung der Bildmatrixzusammensetzung, und zwar die genaue Dateneingabe aus jeder Ansicht. Das *Ghosting* beschreibt einen schwachen doppelten Rand eines Objekts. Es wird häufig im Abdomen-CT gesehen, wenn eine kurze abrupte Bewegung auftritt um einen mäßig abschwächenden Organrand, was zu zwei Objektpositionen jeweils konsistent für eine relativ große Anzahl von Ansichten führt. Eine Schichtfehlanpassung tritt aufgrund der Bewegung des Patienten entlang der Z-Achse während der Abtastung eines großen Bereichs auf. Bei Patienten mit respiratorischer Bewegung wird sie häufig im kranialen abdominalen CT beobachtet. Es führt zu Bildern, die räumlich außerhalb der Sequenz liegen, mit der Verdoppelung von einigen Körperteilen und das Überspringen von anderen (Brüning et al., 2008).

### **3.2.5 Truncated view artifact**

Das *truncated view artifact* zeichnet sich durch einen hellen Rand entlang der Bildperipherie und/ oder Streifen aus dem Bereich der Strukturen außerhalb des Untersuchungsfeldes aus. Strukturen außerhalb des Untersuchungsfeldes werden nur in einigen abgeschnittenen Ansichten des rotierenden Röntgenstrahls gedämpft, wodurch eine grundlegende Annahme des Abbildungssystems verletzt wird, was zu Streifen und fehlangelegten Dämpfungswerten in der Matrix führt (Schwarz and Saunders, 2011, Brüning et al., 2008)

### **3.2.6 Ringartefakte**

Ringartefakte treten auf bei fehlerhafter Funktion oder unzureichender Kalibrierung der Detektoreinheiten zueinander. Der Detektor gibt dadurch in jeder Winkelposition einen durchgängig fehlerhaften Messwert an. Hieraus entsteht ein exakt kreisförmiger Ring, der im CT-Bild sichtbar ist (Alkadhi, 2011, Barrett and Keat, 2004).

### **3.2.7 Detektorfehler**

Wenn ein Detektor in einer einzigen Projektion ausfällt, dann zeigt sich in der Rückprojektion eine schwarze Linie. Sollten mehrere Detektoren ausfallen entstehen mehrere zentrierte Linien entlang der entsprechenden Röhrenposition. Es kann aber auch sein, dass ein Detektor einen Komplettausfall zeigt, dann werden sämtliche CT-Werte unterschätzt und ein hypoattenuierender Ring an der entsprechenden Winkelposition erscheint. Dieses Artefakt kann vorübergehend oder dauerhaft auftreten (Prokop, 2007).

### **3.2.8 Spiralartefakt (Windmühlenartefakt)**

Der Interpolationsprozess aus helikalen Daten mit mehreren Detektoren ist komplex. Es werden Daten aus unterschiedlichen Projektionen verschiedener Detektoren verwendet und für die Bilderzeugung zusammengefasst. Das Artefakt ist darauf zurückzuführen, dass mehrere Reihen von Detektoren die Rekonstruktionsebene im Verlauf jeder Rotation schneiden. Wenn der Pitch zunimmt, nimmt ebenso die Anzahl der Detektorreihen, welche die Bildebene pro Rotation schneiden, zu (Barrett and Keat, 2004). Mit größerem Abstand können diese Abschnitte als windmühlenartiges Erscheinungsbild mit regelmäßigen, radiär verlaufenden hellen und dunkeln Streifen im Bild sichtbar werden (Brüning et al., 2008).

### **3.2.9 Kegelstrahlartefakt**

Aufgrund des relativ kleinen Brennflecks und einer relativ großen Detektorbreite repräsentiert der Röntgenstrahl im CT einen Keil und nicht wirklich eine Scheibe. Mit mehreren Detektoren wird dieser Effekt noch akzentuiert und ergibt eine kegelförmige Strahlform, somit herrscht eine geometrische Verzerrung (Alkadhi, 2011). Eine kleine Läsion in der Peripherie des Untersuchungsfeldes könnte dann teilweise in einer Ansicht eingeschlossen sein und in der entgegengesetzten Ansicht nicht. Die gegensätzliche Dichteinformation führt zu einer Streifenbildung (Prokop, 2007).

### **3.2.10 Rebound-Artefakt**

Die Randschärfenverbesserung ist ein Merkmal, das in vielen CT-Einheiten angewendet werden kann, um knöcherne Kanten schärfer und dichter erscheinen zu lassen. Diese Kanten werden von einem künstlichen strahlendurchlässigen Saum umgeben (Synonyme: Rebound-Effekt, Überschwinger-Effekt), der manchmal als strahlendurchlässige Läsion missverstanden werden kann oder die Interpretation dieses Bereichs verhindert. Dies ist klinisch besonders relevant für die Interpretation von kleinen und potentiellen anatomischen Räumen wie dem epiduralen, subduralen und pleuralen Raum (Schwarz and Saunders, 2011).

## 4 Magnetresonanztomografie

### 4.1 Funktionsweise eines Magnetresonanztomografen

Die Magnetresonanztomografie ist ein bildgebendes Verfahren und stützt sich auf der Grundlage der Kernspinresonanz (Bloch, 1946, Purcell et al., 1946). Die Kernspinresonanz basiert auf dem Spinverhalten der subatomaren Teilchen. Nicht jedes Teilchen weist einen Spin auf, sondern nur Elemente mit einer ungeraden Anzahl an Neutronen und Protonen (Rahman, 1986). Die Magnetresonanztomografie bedient sich vor allem des Kerns des Wasserstoffes oder des einzelnen Protons für die Bilderzeugung, aufgrund der hohen Konzentration an Wasser die im Körper vorkommt.

Der Spin eines Protons, der als eine Rotation des Kerns um eine Achse definiert wird, in Verbindung mit seiner Ladung verleiht dem Proton seine magnetische Eigenschaft. Das Proton weist somit auch einen positiv und negativ geladenen Pol auf. Werden Protonen in ein angelegtes Magnetfeld (bezeichnet mit  $B_0$ ) verbracht, das von einem Tomografen erzeugt wird, neigt die Mehrzahl dazu, sich parallel zum Magnetfeld auszurichten. Wenige Protonen richten sich aber auch entgegengesetzt aus, somit ist es dieses leichte Ungleichgewicht, das einen magnetischen Masseneffekt erzeugt. Folglich ergibt sich eine Längsmagnetisierung, da die Summe der Protonen parallel zur Längsachse von  $B_0$  größer ist. Es gibt zusätzlich zum Spin einen Protonendrehimpuls. Aufgrund der kombinierten Wirkung des Drehmoments, des Gewichtes und des Drehimpuls des Protons beginnt das Proton zu präzedieren (zu schwanken) um die Z-Achse des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ . Die Frequenz der Präzessionsbewegung ist als Larmor-Frequenz definiert und abhängig von der Stärke des Magnetfeldes des Tomografen (Rabi et al., 1934, Schlegel and Bille, 2002, Nitz, 2007).

Wenn Protonen das gleiche Magnetfeld erleben, präzedieren sie synchron kohärent zu einer Gewebemasse, die als ein einziger Vektor dargestellt werden kann, der sich um das Magnetfeld  $B_0$  präzediert. Um diese präzessierende Magnetisierung zu detektieren, wird häufig ein Paar von Taktspulen verwendet. Diese sind mit empfindlichen Verstärkern verbunden, die auf die Larmor-Frequenz abgestimmt sind. Das zeitvariable Magnetfeld aus der rotierenden Magnetisierung induziert ein kleines Signal in den Spulen, das bei der Larmor-Frequenz oszilliert. Nur der zeitvariable Teil der Magnetisierung ist in der Lage, ein Signal in der Spule zu induzieren und als solches wird nur die rotierende Komponente der Magnetisierung in der XY-Ebene detektiert. Diese zeitvariable Komponente der Magnetisierung wird als Quermagnetisierung bezeichnet und ist quer zum  $B_0$ -Feld

ausgerichtet und somit um  $90^\circ$  gekippt. Die Achse jeder Spule ist auf die Längsachse ausgerichtet, so dass sich das ändernde Magnetfeld der Längsachse mit jeder Spule koppeln lässt und ein Signal induzieren kann. Die Größe des Signals ist ein Ergebnis der magnetischen Induktion, die wiederum proportional zur Änderungsrate der an der Spule vorhandenen Magnetisierung ist. Durch die Verwendung von zwei Spulen ist es möglich, die Drehrichtung der Magnetisierung sowie den Winkel der Quermagnetisierung jederzeit zu bestimmen (Edelmann, 2006, Nitz, 2007).

Durch die Anregung der Protonen, befinden diese sich in einem elektromagnetischen angeregten Zustand, welcher instabiler ist als der ursprüngliche energetische Grundzustand. Die Protonen kippen direkt nach der  $90^\circ$ -Magnetisierung wieder in die  $0^\circ$ -Magnetisierung bzw. Längsmagnetisierung zurück, wobei Energie freigesetzt wird und als Signal zu eruieren ist. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet und besteht aus der longitudinalen und der transversalen Relaxation (Hendrick, 1994).

Die longitudinale Relaxation, oder auch T1-Relaxation, Längsrelaxation, Spin-Gitter-Relaxation genannt, beschreibt den Übergang von der Längsmagnetisierung (XY-Ebene) zurück in den Grundzustand (Z-Ebene). Die T1-Relaxationszeit definiert die Dauer der T1-Relaxation und somit die Wiederausrichtung des Spinsystems entlang des von außen angelegten Hauptmagnetfeldes nach dem Ende des Hochfrequenzimpulses (HF-Impulses). Folglich ist dies die Zeit, die benötigt wird bis 63 % der angeregten Spins wieder ihre Ausgangsposition einnehmen. Bei diesem Vorgang wird Energie in Form von Wärme an die Umgebung abgegeben. Durch die unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit von verschiedenem Gewebe wird der unterschiedliche Bildkontrast im MRT-Bild erzeugt. Beispielsweise weist Fettgewebe einen schnellen Wärmetransfer auf und stellt sich in T1-gewichteten Bildern hell dar, wobei Liquor mit einem langsamen Wärmetransfer dunkel ist (Cottam et al., 1972).

Die transversale Relaxation (T2-Relaxation) definiert den Übergang der transversalen Magnetisierung in den Grundzustand. Auf die Spins wirken zusätzlich Feldvariationen. Statische Inhomogenitäten des Magnetfeldes können aus der Gestaltung des Magneten resultieren, der zur Bildung des  $B_0$ -Feldes verwendet wird. Doch auch bei einem perfekten Magneten können eingeführte Gewebe oder Materialien das Feld aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften beeinflussen. Zusätzlich zu den statischen Feldvariationen können andere magnetische Störungen auftreten aus der Tatsache, dass die Protonen selbst magnetisch sind und sich gegenseitig beeinflussen können. Darüber hinaus werden thermisch induzierte Rotationen, sowie die Translation von Kernen in räumlich variierenden magnetischen Umgebungen dazu führen, dass das Feld, das jeder Kern erlebt, zeitabhängig ist. Diese

Wechselwirkungen führen zu zeitveränderlichen Magnetfeldern, die eine Dephasierung und einen entsprechenden Signalabfall erzeugen. Gemeinsam führen diese Effekte zu einem Entspannungsmechanismus, der als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird und durch eine T2-Relaxationszeit gekennzeichnet ist (Rahman, 1986). Um die statischen Magnetfeldinhomogenitäten zu unterdrücken, wird ein Hochfrequenzimpuls, sogenannter 180°-Rephasierungsimpuls, verwendet. Die Zeit, die ein Proton benötigt, um wieder in Phase zu kommen, ist gleich der Zeit, die es benötigt, um die Phase zu verlassen. Diese Gesamtzeit wird als *time of echo* (TE) oder Echozeit bezeichnet. Der 180°-Rephasierungsimpuls wird verwendet, um den Dephasierungsprozess umzukehren. Sobald die Spins wieder in die Phase kommen, werden sie sofort wieder angeregt. Die beiden interessierenden Variablen in Spin-Echo-(SE)-Sequenzen sind die *time of repetition* (TR) oder Wiederholzeit und die Echozeit (TE). Alle SE-Sequenzen umfassen einen schnittselektiven 90°-Impuls, gefolgt von einem oder mehreren 180°-Rephasierungsimpulsen. Dieser Rephasierungsimpuls kann mehrfach angewendet werden. Die Verwendung mehrerer Refokussierungsimpulse ist die Basis für die schnelle oder Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE, FSE) (Weishaupt et al., 2009).

Die MRT-Bilder der T1- und T2-Relaxation werden durch Abtasten des Signals zu verschiedenen Zeiten erzeugt. Beide Effekte sind immer vorhanden, allerdings wird meistens ein Effekt mehr betont, so dass die Sequenzen oftmals als T1-gewichtete oder T2-gewichtete bezeichnet werden (Gavin and Bagley, 2009).

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) dient der Bilderzeugung und bestimmt das Aussehen des MRT-Bildes. Dieses Verhältnis wird durch Berechnung der Differenz der Signalintensität zwischen dem Bereich von Interesse und dem Hintergrund gemessen. Die Differenz zwischen dem Signal und dem Hintergrundrauschen wird durch die Standardabweichung des Signals vom Hintergrund abgeleitet was einen Hinweis auf die Variabilität des Hintergrundrauschens liefert. Das SNR ist proportional zum Bild was als Voxel bezeichnet wird. Da Signaldurchschnitte und Phasenschritte zeitliche Parameter sind, ist das SNR eng mit der Bildaufnahmezeit verknüpft. Der Schnittauswahlgradient setzt die Schichtdicke ein. Die beiden Dimensionen des Bildes werden dann in Abhängigkeit von der emittierten Frequenz in der phasen- und frequenzcodierten Richtung abgebildet (Weishaupt et al., 2009).

#### **4.1.1 K-Raum**

Die MRT-Bildgebungssysteme sammeln Daten über die Zeit. Die Daten, die während der MRT-Bildaufnahme erfasst werden, werden als K-Raum-Daten oder einfach als Rohdaten

bezeichnet. Typischerweise werden die Daten unter Verwendung einer Quadraturerfassung gesammelt, die sowohl reelle als auch imaginäre K-Raum-Daten bereitstellt. K-Raum-Daten können aber nur interpretiert werden, nachdem sie mit der Fourier-Transformationsmethode in Bilder übersetzt wurden. Eine Erfassung mit einer  $256 \times 256$  Matrix enthält 256 Datenzeilen und jede dieser Zeilen enthält 256 Datenpunkte. Die Y-Ebene in diesem Array  $256 \times 256$  wird als Phasenkodierrichtung und die X-Ebene wird die Frequenzkodierungsrichtung bezeichnet. Der Abstand zwischen benachbarten Punkten im K-Raum bestimmt das Sichtfeld des abgebildeten Objekts und das Ausmaß des K-Raumes bestimmt die Auflösung des Bildes. Das Füllen des K-Raums wird durch Erfassen frequenzcodierter Datenabstastwerte für einen gegebenen Phasenkodierungsschritt erreicht. Die Abtastung ist in der Frequenzkodierungsrichtung viel schneller als in der Phasenkodierrichtung, wobei die Zeit zwischen benachbarten Abtastwerten größer oder gleich der Wiederholungszeit der bestimmten Sequenz ist (mit Ausnahme von schnellen SE- und echo-planaren Abbildungssequenzen). Niedrige räumliche Frequenzen werden in der Mitte des K-Raumes kodiert und stellen im Bild die Kontrastaufklärung dar, während hohe Ortsfrequenzen zu den Kanten des K-Raumes kodiert werden und zur räumlichen Auflösung des Bildes beitragen (Twieg, 1983, Mezrich, 1995). Eine Fourier-Transformation vom K-Raum wird dann angewendet, um die Daten in ein Bild umzuwandeln. Jedes Pixel im resultierenden Bild ist die gewichtete Summe aller einzelnen Punkte im K-Raum. Daher wird die Information in jedem Pixel aus einem Bruchteil jedes Punktes im K-Raum abgeleitet.

## **4.2 Artefakte im Magnetresonanztomografen**

Das Hauptsystem des Magnetresonanztomografen besteht aus dem Magneten, den Gradientenspulen, dem Hochfrequenzgenerator und dem Computer. Der Computer ist die Schnittstelle im Zusammenspiel der einzelnen Systeme und ermöglicht die Rekonstruktion, Speicherung und Anzeige der generierten Bilder. Es gibt viele Quellen von Artefakten in der MRT-Bildgebung. Diese könnten weitgehend als bildrekonstruktionsbezogene, systembezogene und physiologiebezogene Quellen klassifiziert werden (Zhuo and Gullapalli, 2006).

### **4.2.1 Bewegungsartefakte (Ghost-Artefakt)**

Die Patientenbewegung während der Bilderfassung erzeugt ein sogenanntes Bewegungsartefakt. Das Artefakt erscheint als Verwischung des Bildes sowie als Geisterbild

in der Phasenkodierrichtung. Die Zeitdifferenz bei der Erfassung benachbarter Punkte in der Frequenzkodierrichtung ist relativ kurz und ist abhängig von der Abtastfrequenz oder der verwendeten Bandbreite. Die Zeitdifferenz in der Erfassung benachbarter Punkte in der Phasenkodierrichtung ist viel länger und ist gleich der Wiederholungszeit, die für die Sequenz verwendet wird. Der Positionsunterschied aufgrund der Bewegung führt zu einer Phasendifferenz zwischen den Ansichten im K-Raum, die als ein Geisterbild im MRT-Bild erscheint. Atem- und Herzbewegungen können auch Bewegungsartefakte in der Phasenkodierrichtung verursachen. Im Allgemeinen verursachen periodische Bewegungen kohärente Geisterbilder, während nichtperiodische Bewegungen ein Verwischen des Bildes bewirken (Wood and Henkelman, 1985). Die Bewegungsartefakte werden im Allgemeinen durch Phasendifferenzen zwischen benachbarten K-Raumlinien verursacht, die in verschiedenen Phasen der Herzpulsation und Atmung kodiert sind.

#### **4.2.2 Suszeptibilitätsartefakt**

In einem großen Magnetfeld werden die Gewebe vorübergehend magnetisiert, wobei das Ausmaß der Magnetisierung von der magnetischen Suszeptibilität des Gewebes abhängt. Die Wirkung der Gewebemagnetisierung verändert das lokale Magnetfeld leicht. Der Unterschied in der Gewebsanfälligkeit bewirkt eine Feldinhomogenität zwischen den Gewebegrenzen, wodurch die Spins schneller verschoben werden und Signale mit geringer Intensität erzeugt werden. Dieser Signalverlust ist besonders schwer an Luft-Gewebe-Grenzen oder Knochen-Gewebe-Grenzen, da Luft und Knochen eine viel geringere magnetische Anfälligkeit aufweisen als die meisten Gewebe. Lokale Magnetfelder neigen dazu, verschiedene Konfigurationen um diese Schnittstellen zu nehmen und der Unterschied führt zu einer geometrischen Verzerrung in den resultierenden Bildern, insbesondere wenn Sequenzen mit langen Echozeiten verwendet werden. SE-Sequenzen werden aufgrund des 180°-Rephasierungsimpulses, der die Anfälligkeitsgradienten aufhebt, weniger durch lokale Feldinhomogenität beeinflusst. Die metallbezogenen Artefakte werden typischerweise als Bereiche des vollständigen Signalverlusts manifestiert, da das lokale Magnetfeld so stark ist, dass die Spins nahezu sofort verschoben werden (Kolind et al., 2004, Morelli et al., 2011).

#### **4.2.3 Einfaltungsartefakt**

Die Einfaltungsartefakte sind zu eruieren, wenn die gleiche Bildgebungsfrequenz sowohl an einer gewünschten Stelle innerhalb einer Schicht als auch an einer anderen Stelle innerhalb

der empfindlichen Region der Hochfrequenzspule auftreten (Van Hecke et al., 1988, Larkman et al., 2000).

#### **4.2.4 Chemical shift Artefakt**

Die Protonen in Wasser und die Protonen im Fett haben eine signifikant unterschiedliche chemische Umgebung, die ihre Resonanzfrequenzen unterscheidet. Die Verschiebung der Larmor-Frequenz zwischen Wasserprotonen und Fettprotonen wird als chemische Verschiebung bezeichnet. Die Unterdrückung von Fettprotonen bei der MRT-Bildgebung ist sehr nützlich, um den Kontrast auf MRT-Bildern zu verbessern. Die chemische Verschiebung zwischen Wasser und Fett kann Artefakte in der Frequenzkodierungsrichtung verursachen. Wenn dies geschieht, wird es eine leichte Fehlausrichtung des Fettgehalts auf Bildern geben, wegen der leichten Verschiebung der Häufigkeit der Fettprotonen. Die Anzahl der Pixel, die an dieser leichten Verschiebung beteiligt sind, hängt von der Empfängerbandbreite und der Anzahl der Datenpunkte ab, die verwendet werden, um die Frequenzrichtung zu kodieren. Das *chemical shift* Artefakt kann sich als ein hyperintenses Band auf der einen Seite und als ein hypointenses Band auf der anderen Seite um eine Struktur darstellen (Hood et al., 1999).

#### **4.2.5 Truncated view Artefakt**

Die *truncated view* Artefakte oder auch Gibbs-Artefakte sind helle oder dunkle Linien, die parallel zu und angrenzend an abrupte Übergänge in der Signalintensität auf MRT-Bildern erscheinen. Eine unzureichende Abtastung entweder in der Phasenkodierrichtung oder in der Ausleserichtung führt zu Gibbs-Artefakten als Ergebnis der Fourier-Transformation (Bracewell, 1986). Man sieht gewöhnlich Gibbs-Artefakte in der Phasenkodierrichtung, da eine Phasenkodierungsmatrix, die kleiner als die Auslesematrix ist, oft ausgewählt wird, um die Erfassungszeit zu verringern (Zhuo and Gullapalli, 2006).

#### **4.2.6 Flussartefakte**

Die Bewegung des durch die Gefäße fließenden Blutes erzeugt strömungsbedingte Artefakte. In MRT-Bildern manifestieren sich Flussartefakte als Signalverlust und Geisterbild, verursacht durch die Verschiebungen in der Phasenkodierungsrichtung, da das Blut durch die Abbildungsebene fließt. In Gegenwart von Strömungen treten zu beweglichen Spins zusätzliche Inkremente in der Phase auf, die nicht durch abgestimmte Dephasierungs- und Rephasierungsgradienten neu fokussiert werden. Die Flussartefakte werden mit zunehmender



Echozeit aufgrund der größeren Phasenfehler, die während der längeren Echozeit angesammelt werden, ausgeprägter (Pattany et al., 1987, Morelli et al., 2011).

#### **4.2.7 Aliasing Artefakte**

Das *Aliasing* Artefakt in der Magnetresonanztomografie, auch als *wrap around* Artefakt bezeichnet, tritt auf, wenn das Sichtfeld (FOV) kleiner ist als die abgebildete anatomische Struktur. Der Teil der anatomischen Struktur, der außerhalb des FOV liegt, wird auf die andere Seite des Bildes projiziert. Da sich das Aliasing auf die K-Raum-Abtastung bezieht, wenn das Signal unterabgetastet wird, hat die Fourier-Transformation nicht die Möglichkeit, das Signal im Bildraum eindeutig abzubilden (Zhuo and Gullapalli, 2006, Morelli et al., 2011).

#### **4.2.8 Reißverschlussartefakte**

Das Reißverschlussartefakt ist ein Geräteartefakt, das durch die Anwesenheit von elektromagnetischer Energie im Magnetraum verursacht wird. Es wird abgebildet als eine Region mit erhöhtem Rauschen mit einer Breite von 1 oder 2 Pixeln, die sich in der Frequenzkodierungsrichtung über die gesamte Bildreihe erstreckt. Alle Räume mit Magnetresonanztomografen sind abgeschirmt, um Störungen von lokalen Hochfrequenzrundfunkstationen oder von elektronischen Geräten zu beseitigen, die ein elektromagnetisches Signal aussenden, das das MR-Signal stören könnte. Die Störung wird in der Regel durch elektronische Geräte verursacht, die sich im MRT-Raum befinden. Die Frequenz, die von diesen Geräten erzeugt wird, wird in der Empfangskette des Bildgebungssubsystems aufgenommen. Sollte das Artefakt nach Entfernung oder der elektrischen Abschaltung aller elektronischen Geräte im Bildgebungsraum noch auftreten, deutet dies darauf hin, dass das Hochfrequenzschild beeinträchtigt wurde (Zhuo and Gullapalli, 2006, Huang et al., 2015).

#### **4.2.9 Partialvolumenartefakt**

Die Signalintensität eines Voxels ist der Durchschnitt aller unterschiedlichen Signalintensitäten aus verschiedenen Geweben innerhalb einer Schichtdicke. Wenn eine Schicht durch Bereiche von unterschiedlicher Intensität oder Kontur „schneidet“, ist die Intensität, die in dem Voxel abgebildet wird, eine falsche Darstellung der verschiedenen Strukturen. Dies wird als Partialvolumen- oder Schichtdickenartefakt bezeichnet. Es kann die

räumliche Auflösung stark beeinflussen. Dies ist oft zu sehen, wo es Veränderungen oder Unterschiede von kleinem Volumen gibt oder eine deutliche Änderung der Kontur vorliegt (Gavin and Bagley, 2009).

## G. MATERIAL UND METHODEN

### 5 Material

#### 5.1 Liste der Chemikalien

Name	Firma/ Sitz
Agarose molecular grade	Bioline, USA
Bovines Serumalbumin (BSA)	Sigma-Aldrich, Hohenbrunn, Deutschland
Collagenase 1	Biochrom AG, Berlin, Deutschland
Destilliertes Wasser	Gibco life technologies, Darmstadt, Deutschland
Dulbeccos Modified Eagle Medium (DMEM) low glucose	Gibco life technologies, Darmstadt, Deutschland
Fötales Rinderserum (FBS)	PAA, Pasching, Österreich
Penicillin/ Streptomycin	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)	Gibco life technologies, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 1: Liste der Chemikalien

## 5.2 Liste der Materialien und Geräte

Name	Firma/ Sitz
4-Channel Flex Coil, small	Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland
Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ )	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Brilliance TM CT 16	Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland
C3 Spule	Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland
CO <sub>2</sub> Inkubator Heracell 150	Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland
Eppendorf Röhrchen 2 ml	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Filter 70 $\mu\text{m}$	BD Falcon, Belgien
Goldnanopartikel AuNPs 100 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Goldnanopartikel AuNPs 25 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Goldnanopartikel AuNPs 4 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Goldnanopartikel AuNPs 45 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Goldnanostäbchen AuNRs 100 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Goldnanostäbchen AuNRs 30 nm	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Intera 1.0 T	Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland
Iohexol 300 (Accupaque <sup>TM</sup> 300)	GE Healthcare AS, Oslo, Norwegen
Laborschüttler, reziprok, Advanced 3750	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Lagerkasten für 100 Mikroröhrchen mit	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland

Rastereinsatz	
Magnetom Verio A Tim + Dot System eco	Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland
Petrischale	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Software NUMARIS/4, Version: syngo MR D 13	Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland
Software V1.2.5	Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland
Software View Forum R6.3V1L7 SP1 2010	Philips Medical Systems DMC, Hamburg, Deutschland
Tetrachlorogoldsäure (HAuCl <sub>4</sub> )	AG Biophotonik der Philipps Universität Marburg, Deutschland
Vortex-Schüttler	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Wasserbad	Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel, Deutschland
Zellkulturflaschen 25 cm <sup>2</sup> und 75 cm <sup>2</sup>	Greinerbio-one, Frickenhausen, Deutschland
Zentrifuge Megafuge 11 R	Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland
Zentrifugenröhrchen Falcon 15 ml und 50 ml	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland

Tabelle 2: Liste der Materialien und Geräte

## 6 Methoden

### 6.1 Vorversuche

#### 6.1.1 Isolation, Expansion und Kultur caniner mesenchymaler Stammzellen (MSCs)

Canine MSCs werden aus abdominalem Fettgewebe von jungen Hunden (unter einem Jahr), bei denen ein chirurgischer Eingriff in der Bauchhöhle nötig ist, isoliert (Hd 12/15, Hernia peritoneo-pericardialis). Das Fettgewebe wird zur Verbesserung des Sichtfeldes auf die Organe durch den Chirurgen entfernt.

Das abdominale Fett wird in ein 50 ml Falcon mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) verbracht und darin (maximal 24 Stunden) bis zur Aufbereitung in der Veterinäranatomie der Justus-Liebig-Universität Gießen belassen. Das ca. 5 x 4 x 2 cm große Stück Fett wird aus dem 50 ml Falcon entnommen, in eine Glasschale gegeben und in erbsengroße Stücke mittels

eines Skalpell zerteilt. Danach werden die Stücke in ein neues 50 ml Falcon gegeben. Das Fettgewebe wird 1-3 Mal mit 20 ml PBS bei 800 rpm 5 Minuten gewaschen, bis kein Blut als Pellet vorliegt. In der Zwischenzeit wird die Verdauungslösung abgewogen. Pro 1 ml Fett werden 1 mg Collagenase 1 und 10 mg Bovines Serumalbumin (BSA) abgewogen und in 1 ml phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gelöst. Nach dem Waschen wird der Puffer abgesaugt und die gleiche Menge Verdauungslösung darauf gegeben wie Fett vorliegt (5 ml Fett = 5 ml Verdauungslösung). Das Fett mit der Lösung wird für 10 Minuten in ein Wasserbad bei 37 °C gestellt und anschließend in den Brutschrank auf einen Laborschüttler gelegt. Nach 30 Minuten wird das Fett begutachtet und aufgeschüttelt. Sobald sich eine homogene zähe Masse bildet, kann der Verdauungsvorgang beendet werden. Tritt dieser Fall nicht ein, wird das Gemisch für weitere 10 Minuten inkubiert. Das verdaute Fett wird anschließend für 5 Minuten bei 260 g zentrifugiert. Das Pellet wird mit einer Plastikpipette abgesaugt und durch einen 70 µm großen Filter in ein 50 ml Falcon pipettiert. Die Zellen werden einmal mit PBS bei 800 rpm 5 Minuten zentrifugiert, gewaschen und abschließend in Dulbeccos Modified Eagle Medium (DMEM) mit 10% fötalem Rinderserum (FBS) und 1% Penicillin/ Streptomycin resuspendiert und in eine 75 cm<sup>2</sup> Zellkulturflasche gegeben. Die Zellen werden in einem Brutschrank bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> kultiviert bis diese eine 80%-ige Konfluenz erreicht haben. Danach werden die Zellen einmal mit PBS gewaschen, um nicht adhärente Zellen zu entfernen und frisches Zellkulturmedium zuzugeben. Die Zellen, die an der Zellkulturflasche haften, sind canine MSCs der Passage 0. Die kultivierten caninen MSCs der Passage 1-4 werden für die Experimente verwendet.

Nach dem Waschen und der Standardinkubation werden die Stammzellen mit Goldnanopartikeln und Eisenoxid-Nanopartikeln inkubiert. Die optimale Kennzeichnungskonzentration der Multiplex-Marker wird nach der Inkubation über 24 Stunden bestimmt. Die Effizienz der Eisenoxidpartikel-Kennzeichnung wird mit Hilfe von Berliner Blau-Färbung und magnetisch aktivierter Zellsortierung untersucht.

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) wird verwendet, um die Einarbeitung von Partikeln in canine MSCs über Endozytose zu bestätigen.

Darüber hinaus wird der Einfluss auf die Proliferationsfähigkeit des Stammzellenzytoskeletts und die Multipotenz beurteilt. Die Phalloidin-Färbung wird verwendet, um den Einfluss der Partikel auf das Zytoskelett zu visualisieren. Der Nachweis für die erhaltene Multipotenz über die adipogene, osteogene Differenzierung ist gegeben und die chondrogene Differenzierung mit nachfolgender Red Oil O, von Kossa und Alcain Blaufärbung nachgewiesen.

### **6.1.2 Agarosegel-Phantom CT- und MRT-Untersuchung**

Für den Vorversuch wird ein Agarosegel-Phantom angefertigt. Dieses Phantom besteht aus einer Zellkulturschale mit einem Durchmesser von 90 mm, einer Höhe von 15 mm und einem Volumen von 70 ml. In die Zellkulturschale wird eine Agaroselösung von 0,6%, die zuvor mit 1,5 g Agarosepulver und 250 ml PBS angemischt und aufgeköcht wurde, gegeben. Zuerst wird der Boden des Phantoms gegossen mit einer definierten Menge von 20 ml Agarosegel. Dieser wird 4 Minuten in der Kulturschale belassen und dann mit fünf blauen Pipettierspitzen (50-1000 µl Fassungsvermögen) präpariert, um fünf Vertiefungen gleicher Größe (Volumen 520 µl) zu schaffen. Anschließend wird die Zellkulturschale mit weiteren 50 ml der 6%-igen Agaroselösung gefüllt und ruht für 30 Minuten. Danach werden die Pipettierspitzen vorsichtig entfernt. Die Vertiefungen des Agarosegel-Phantoms können jetzt gefüllt werden.

Das 1. Agarosegel-Phantom wird mit Tetrachloridogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ )-Nanopartikeln ( $c = 25 \text{ mol/l}$ ) mit einer Größe von 25 nm präpariert. Zuvor wird eine Verdünnungsreihe angefertigt, um unterschiedliche Konzentrationen zu untersuchen. 250 µl der  $\text{HAuCl}_4$ -Nanopartikel wird in 500 µl vorgelegter 6%-iger Agaroselösung suspensiert, dann werden 250 µl dieser Lösung wieder in 500 µl vorgelegter 6%-iger Agaroselösung suspensiert. Dieser Schritt wird weitere 2-mal durchgeführt. Anschließend werden 4 Vertiefungen mit je 500 µl der unterschiedlichen Konzentrationen gefüllt. Eine Vertiefung wird mit 500 µl reiner 6%-iger Agaroselösung gefüllt, um als Negativkontrolle zu fungieren.

Dieses Verfahren wird in gleicher Weise für Goldnanopartikel ( $c = 51.3 \text{ nM}$ ,  $4.8 \text{ mg/ml}$ ;  $25 \text{ mol/l}$ ) mit einer Größe von 25 nm und Eisenoxidnanopartikel ( $c = 2.8 \text{ µmol}$ ,  $3.21 \text{ mg/ml}$ ;  $10 \text{ mol/l}$ ) mit einer Größe von 10 nm durchgeführt.

Abschließend wird jedes Agarosegel-Phantom einer computertomografischen und magnetresonanztomografischen Untersuchung (1 Tesla) unterzogen.

## **6.2 Versuche**

### **6.2.1 Nanopartikelherstellung**

Alle Nanopartikel wurden von der Arbeitsgruppe Biophotonik des Fachbereiches Physik der Philipps Universität Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Parak herstellt.

### 6.2.1.1 Herstellung von Eisenoxidnanopartikeln

Die ursprüngliche Synthese von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs geht auf die Beschreibung von Sun und Mitarbeiter (2003) zurück. Zur Herstellung der  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs mit 4 nm Kerndurchmesser wird 706,4 mg (2 mmol) des Metallvorläufers Eisen(III)acetylacetonat ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) in 20 ml Diphenylether in Gegenwart von 6 mmol Ölsäure, 6 mmol Oleylamin und 10 mmol 1,2-Hexadecandiol gelöst. Die Mischung muss 30 Minuten bei 200 °C in einer sauerstoff- und wasserfreien Atmosphäre gerührt werden. Das Gemisch wird dann innerhalb von 30 Minuten auf 265 °C erhitzt, um eine thermische Zersetzung und somit die Bildung von NPs zu induzieren. Die  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NP-Dispersion wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und von der wasser- und sauerstofffreien Umgebung entfernt. Bei dieser Herstellung wirkt 1,2-Hexadecandiol als Reduktionsmittel, um den Metallvorläufer zu  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs zu reduzieren, die mit Ölsäure und Oleylamin stabilisiert sind. Zur Reinigung wird die dunkelbraune Dispersion gleichmäßig in zwei 50 ml Zentrifugenröhrchen verteilt und mit je 25 ml Ethanol versetzt. Die Röhrchen mit den NPs werden bei 2700 rcf für 5 Minuten zentrifugiert. Die Überstände werden verworfen und die am Boden sedimentierten  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs werden gesammelt. Die  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs werden in einer Mischung von Hexan mit 1% (Vol./Vol.) Ölsäure und Oleylamin resuspendiert. Eine zusätzliche Zentrifugation bei 2700 rcf für 10 Minuten ist notwendig, um alle nicht dispergierten Rückstände/ Aggregate zu entfernen. Die resultierenden Überstände werden in saubere Fläschchen überführt und ein neuer Waschschritt mit Ethanol wird bei 2700 rcf für 5 Minuten durchgeführt. Die endgültigen  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs mit einem Kerndurchmesser von etwa 4 nm, die das Pellet bilden, werden schließlich in Hexan, ergänzt mit 1% Ölsäure und Oleylamin, redispersiert (Hühn et al., 2017).

### 6.2.1.2 Herstellung von Goldnanopartikeln

Zur Synthese von Goldsamen wird eine Lösung von 2.2 mM Natriumcitrat in Milli-Q-Wasser (150 ml) mit einem Heizmantel in einem 250 ml-Dreihalsrundkolben 15 Minuten unter kräftigem Rühren erhitzt. Ein Kondensator wird verwendet, um die Verdampfung des Lösungsmittels zu verhindern. Nachdem das Kochen begonnen hat, wird 1 ml  $\text{HAuCl}_4$  (25 mM) zugegeben. Es findet ein Farbumschlag der Lösung innerhalb von 10 Minuten von gelb zu blaugrau und dann zu hellrosa statt. Die resultierenden Partikel ( $\sim 10$  nm,  $\sim 3 \times 10^{12}$  NPs/ ml) sind mit negativ geladenen Citrat-Ionen beschichtet und daher in  $\text{H}_2\text{O}$  gut suspendiert (Bastus et al., 2011).



Nun erfolgt das Keimwachstum von Goldnanopartikeln mit bis zu 3 nm Durchmesser. Unmittelbar nach der Synthese der Goldsamen wird die Reaktion im selben Gefäß gekühlt bis die Temperatur der Lösung 90 °C erreicht. Dann wird 1 ml Natriumcitrat (60 mM) und 1 ml einer HAuCl<sub>4</sub>-Lösung (25 mM) nacheinander zugegeben (Zeitverzögerung ~2 Minuten). Nach 30 Minuten wird ein Aliquote von 2 ml zur weiteren Charakterisierung durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und UV-Vis-Spektroskopie extrahiert. Durch Wiederholung dieses Prozesses (sequentielle Zugabe von 1 ml Natriumcitrat (60 mM) und 1 ml HAuCl<sub>4</sub> (25 mM)) werden bis zu 14 Generationen von Goldpartikeln mit progressiv höherer Größe gezüchtet. Die Konzentration jeder Nanopartikelgeneration ist ungefähr gleich, wie bei den ursprünglichen Keimpartikeln ( $\sim 3 \times 10^{12}$  NPs/ ml) (Bastus et al., 2011). Ebenso wie bei dem Keimwachstum von Goldnanopartikeln mit bis zu 30 nm Durchmesser wird bei den Goldnanopartikeln mit bis zu 180 nm Durchmesser unmittelbar nach der Synthese der Goldsamen die Reaktion im selben Gefäß gekühlt, bis die Temperatur der Lösung 90 °C erreicht. Dann wird 1 ml einer HAuCl<sub>4</sub>-Lösung (25 mM) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktion beendet. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Danach wird die Probe durch Extrahieren von 55 ml der Probe und Zugabe von 53 ml Milli-Q-Wasser und 2 ml Natriumcitrat (60 mM) verdünnt. Diese Lösung wird dann als Saatlösung verwendet und das Verfahren wird erneut einer Wiederholung unterzogen. Durch Ändern des in jedem Wachstumsschritt extrahierten Volumens ist es möglich, die Keimpartikelkonzentration abzustimmen (Bastus et al., 2011).

### 6.2.2 Nanopartikelverdünnung

Die Proben werden in 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen hergestellt und mit destilliertem Wasser verdünnt. Die erste Lösung ist 100 µl der Stammlösung, der Rest Verdünnung, in dem 150 µl der ehemaligen Probe in 100 µl destilliertem Wasser hergestellt werden. Insgesamt ergeben sich 14 Proben jedes Materials und eine Negativkontrolle mit destilliertem Wasser.

Es wird folgendes Material untersucht:

1. HAuCl<sub>4</sub> (g/ml) erste Probe
2. HAuCl<sub>4</sub> (g/ml) zweite Probe
3. AuNPs 4 nm (nM)
4. AuNPs 25 nm (nM) erste Probe
5. AuNPs 25 nm (nM) zweite Probe

6. AuNPs 45 nm (nM)
7. AuNPs 100 nm (nM)
8. Iohexol 300 (M)
9. AuNRs 30 nm (nM)
10. AuNRs 100 nm (nM)
11. BaSO<sub>4</sub> (mg/ml)
12. Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm (nM)

### 6.2.3 Computertomografische Untersuchung

#### 6.2.3.1 Vorbereitung

Für die computertomografische Untersuchung wird die 1.-7. Verdünnungsstufe und 8.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativkontrolle aus destilliertem Wasser in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten (Abbildung 1).

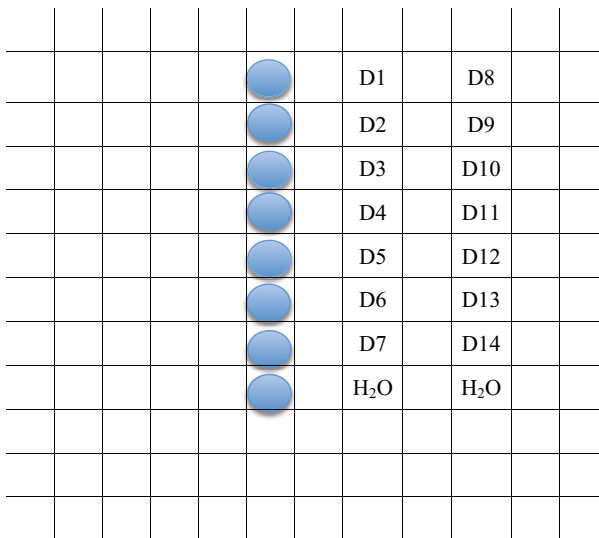


Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Lagerung der Proben im Computertomografen. Die 1.-7. Verdünnungsstufe und 8.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativprobe aus destilliertem Wasser wird in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten.

D = Verdünnung, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser

### 6.2.3.2 Durchführung computertomografische Messung

Die computertomografische Untersuchung der oben beschriebenen Proben wird mit Hilfe eines 16-zeiligen Spiral-Scanners Brilliance TM CT 16 der Firma Philips durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt mit Schichtdicken von 0.65, 1 und 2 mm in der Knochen- und Weichteilrekonstruktion (Tabelle 3). Die Proben werden in dem Pappgestell in einer definierten Position gelagert. Die Verarbeitung der Rohdatensätze erfolgt mit hochfrequenten Bildfiltern (Bone-Filter und Detail-Filter). Die Darstellung der Bilddaten erfolgt im Knochen- und Weichteilfenster.

<b>Sequenz</b>	<b>Wrist, Nativ Knochen, Helical</b>	<b>Recon, Nativ WT</b>	<b>Body, Helical</b>	<b>Body, Nativ, Helical</b>
<b>Parameter</b>				
Label:	Nativ Knochen	Nativ WT		Nativ
Thickness:	1 mm	2 mm	0.65 mm	2 mm
Increment:	-0.5 mm	-1.00 mm	0.32 mm	-1.00 mm
kV:	140	140	90	90
mAs/ Slice:	250		210	150
Resolution:	ultra high		ultra high	standard
Collimation:	16 x 0.75		2 x 0.6	16 x 1.5
Pitch:	0.313		0.75	1.063
Rotation time:	0.75 sec		0.75 sec	0.75 sec
FOV:	250 mm	250 mm	250 mm	400 mm
Filter:	Bone	Standard	Bone	Sharp
Enhancement:	0.00	0.00	0.00	0.00
Window:	C:500 W:2500	C:60 W:400	C:200 W:2000	C:50 W:350
Center:	X:0 Y:0	X:0 Y:0	X:0 Y:0	X:0 Y:0
Matrix:	512	512	512	512
DOM (software):	no		no	D-DOM

Tabelle 3: Computertomografische Parameter der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel

C = Center, DOM = Dose Modulation, D-DOM = Dynamic Dose Modulation, FOV = Field of View, kV = Kilovolt, mAs = Milliampèresekunde, mm = Millimeter, sec = Sekunden, W = Window, WT = Weichteil

Die Verarbeitung und die Messung der Untersuchung erfolgt durch die Systemsoftware V1.2.5 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 6,00 mm<sup>2</sup> standardisiert (Abbildung 2). Weiterhin wird in der ROI die Signalintensität als Hounsfield Einheiten (HE) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Die Messung wird dreimal wiederholt.

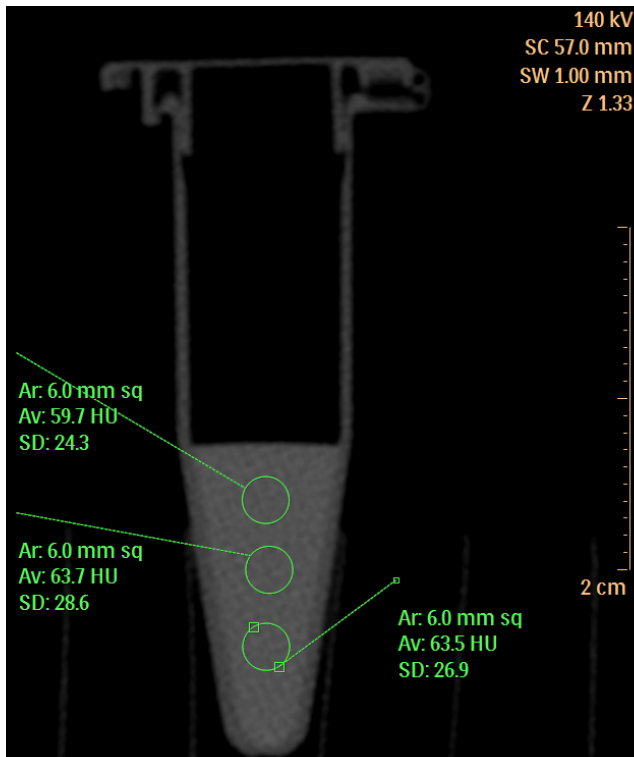


Abbildung 2: Darstellung eines 600 µl großen Eppendorf-Röhrchens im Sagittalschnitt mit Probeninhalt im Computertomografen mit Hilfe der Systemsoftware V1.2.5 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine region of interest (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 6,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. In der ROI wird die Signalintensität als Hounsfield Einheiten und die Standardabweichung angegeben. Die Messung wird dreimal wiederholt.

Ar = Area, Av = Average, cm = Zentimeter, HU = Hounsfield Units, kV = Kilovolt, mm = Millimeter, ROI = region of interest, mm sq = square millimeter, SC = Schichtkollimation, SD = Standard Deviation, SW = Schichtdicke, Z = Z-Achse, µl = Mikroliter

## 6.2.4 Magnetresonanztomografische Untersuchung (1 Tesla)

### 6.2.4.1 Vorbereitung

Für die magnetresonanztomografische Untersuchung wird die 1.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativkontrolle aus destilliertem Wasser in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten (Abbildung 3).
















	H <sub>2</sub> O								
									
	D1	D2	D3	D4	D5				
									
		D6	D7	D8	D9				
									
	D10	D11	D12	D13	D14				
									

Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Lagerung der Proben im Magnetresonanztomografen (1 und 3 Tesla). Die 1.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativprobe aus destilliertem Wasser wird in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten.

D = Verdünnung, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser

### 6.2.4.2 Durchführung magnetresonanztomografische Untersuchung (1 Tesla)

Die magnetresonanztomografische Untersuchung der oben genannten Proben erfolgt mit Hilfe des 1 Tesla Gyrosan Intera der Firma Philips. Für die Untersuchung werden die Proben mit 3 orangenen Schaumstoffpolstern unterlagert und eine Oberflächenspule (C3) der Firma Philips Medial Systems verwendet. Es werden dorsal orientierte T2 FFE (Gradientenecho-)

und T2 TSE (Spinecho-) Sequenzen sowie T1 gewichtete 3D (Gradientenecho-) Sequenzen verwendet (Tabelle 4).

Sequenz	T2W_ FFE (slices 17)	T2W_F FE (slices 60)	T2W_T SE	T1W_T SE	T2_TSE –	T2_3D_ FFE	PDW_D R_TSE
<b>Parameter</b>							
FoV (mm):	140	140	200	190	150	160	200
RFoV (%):	100	100	94	100	100	100	100
Stacks:	1	1	1	1	1	1	1
Slices	17	60	14	10	10	10	10
Slice Thickness (mm):	1.5	1.0	1.6	2.0	2.0	3.0	2.0
Slice Gap (mm):	-0.9	-0.9	-1.0	0.3	0.2	-1.5	0.2
Foldover- direction:	RL	RL	RL	FH	FH	RL	FH
TE (ms):	21	20.72	71	22	60	10	11
TR (ms):	200	200	6000	500	625	21	1500
NSA:	6	6	3	4	8	16	4
Total scan duration:	19:16.0	57:48.0	46:48.0	07:09.0	03:59.9	06:13.4	08:09.0
Matrix scan:	256	256	245	320	205	202	243
Reconstructi on:	256	512	288	512	512	288	512
Scan percentage (%):	100	100	85	100	80	70	80

Tabelle 4: Magnetresonanztomografische Parameter (1 Tesla) der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo, FH = Feet Head, FOV = Field of View, mm = Millimeter, ms = Millisekunde, NSA = Number of Signals averaged, PDW = Protonendichte-Wichtung, RFOV = Rectangular Field of View, RL = Right Left, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TE = Echozeit, TR = Wiederholungszeit, TSE = Turbo Spin Echo, % = Prozent

Die Verarbeitung und die Messung der Untersuchung erfolgt durch die Systemsoftware View Forum R6.3V1L7 SP1 2010 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Die Fläche der ROI ist immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert (Abbildung 4). Weiterhin wird in der ROI die Signalintensität, als Mittelwert, sowie der Minimal- und Maximalwert angegeben, als auch die Standardabweichung (SD). Die Messung wird dreimal wiederholt.

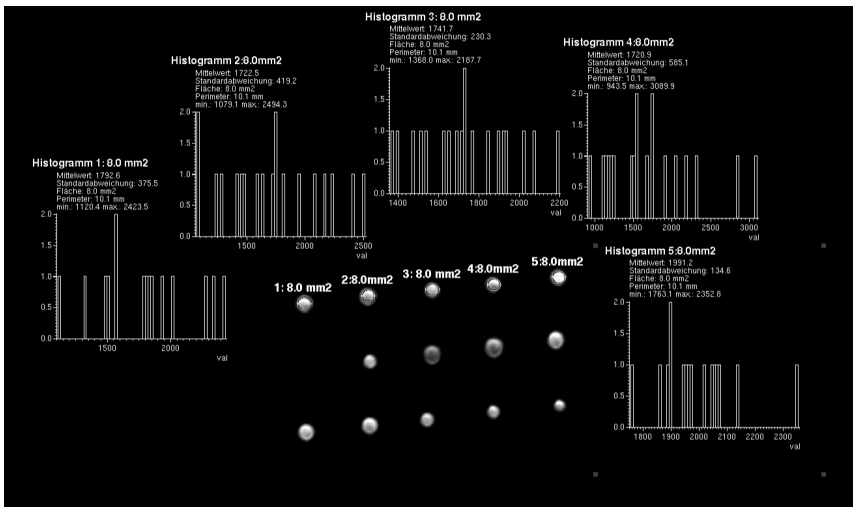


Abbildung 4: Darstellung der vierzehn Verdünnungen einer Probe in 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen im Transversalschnitt im 1 Tesla Magnetresonanztomografen mit Hilfe der Systemsoftware View Forum R6.3V1L7 SP1 2010 der Firma Philips Medical Systems. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. Die Messwerte, die die ROI ergibt, werden als Histogramm dargestellt. Auf der y-Achse wird die Häufigkeit mit der die Intensität vorkommt aufgetragen. Auf der x-Achse wird der Mittelwert der Signalintensität, die Standardabweichung, die Fläche (ROI), der Perimeter (Umfang), der Minimalwert und Maximalwert aufgetragen. Die Messung wird dreimal wiederholt.

max = Maximalwert, min = Minimalwert, mm = Millimeter, mm<sup>2</sup> = Quadratmillimeter, ROI = region of interest, µl = Mikroliter, 1-5 = 1.-5. Verdünnung einer Probe



## **6.2.5 Magnetresonanztomografische Untersuchung (3 Tesla)**

### **6.2.5.1 Vorbereitung**

Für die magnetresonanztomografische Untersuchung wird die 1.-14. Verdünnungsstufe mit jeweils einer Negativkontrolle aus destilliertem Wasser in ein Pappgestell verbracht, um eine aufrechte Positionierung und eine überlagerungsfreie Untersuchung zu gewährleisten (siehe Abbildung 2: Lagerung der Proben im MRT).

### **6.2.5.2 Durchführung magnetresonanztomografische Untersuchung (3 Tesla)**

Die magnetresonanztomografische Untersuchung der oben genannten Proben erfolgt mit Hilfe des 3 Tesla Magnetom Verio A Tin + Dot System eco der Firma Siemens Healthcare GmbH. Für die Untersuchung werden die Proben mit einem blauen Polster unterlagert und eine Oberflächenspule (4-Channel Flex Coil, small) der Firma Siemens Healthcare GmbH verwendet. Es werden dorsal orientierte T2 FFE (Gradientenecho-) und T2 TSE (Spinecho-) Sequenzen sowie T1 gewichtete 3D (Gradientenecho-) Sequenzen verwendet (Tabelle 5).

Sequenz	t2_fl2d_ trans_hemo	t2_tse_trans_384	t2_tse_trans_2,0mm (320)	t2_tse_trans_384_2Mitt	t1_fl2d_trans_2,0mm	t2_tse_trans_384_2Mitt
<b>Parameter</b>						
Schichten:	11	11	11	11	11	11
Distanzfaktor (%):	10	10	10	10	10	10
Phasenkodier- richtung:	R >> L	F >> H	R >> L	F >> H	F >> H	F >> H
Phasen- Oversampling (%):	0	100	60	100	0	100
FOV Auslese (mm):	88	120	100	120	144	120
FOV Phase (%):	150,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Schichtdicke (mm):	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
TR (ms):	400,0	4000,0	4390,0	4000,0	200,0	4000,0
TE (ms):	7,94	82	78	82	2,96	82
Mittelung:	4	1	3	2	18	2
Verknüpfung:	1	1	1	1	1	1
Basis- Auflösung:	160	384	320	384	320	384
Zeit (Min.):	06:26	02:42	07:34	05:18	15:23	05:18

Tabelle 5: Magnetresonanztomografische Parameter (3 Tesla) der verwendeten Sequenzen zur Darstellung der Gold- und Eisennanopartikel, sowie der Kontrastmittel

2D = Zweidimensional, F >> H = Feet Head, FOV = Field of View, Min. = Minute, mm = Millimeter, ms = Millisekunde, Mitt = Mittelung, R >> L = Right Left, TE = Echozeit, TR = Wiederholungszeit, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo, % = Prozent

Die Verarbeitung und Messung der Untersuchung erfolgt durch die Software NUMARIS/4, Version: syngo MR D 13 der Firma Siemens Healthcare GmbH in Anwendung des Viewer. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung der Signalintensität, die für alle

Proben gleich angewendet wird. Die Fläche der ROI ist immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. Weiterhin wird in der ROI die Signalintensität, als Mittelwert, sowie der Minimal- und Maximalwert angegeben, als auch die Standardabweichung (SD). Die Messung wird dreimal wiederholt (Abbildung 5).

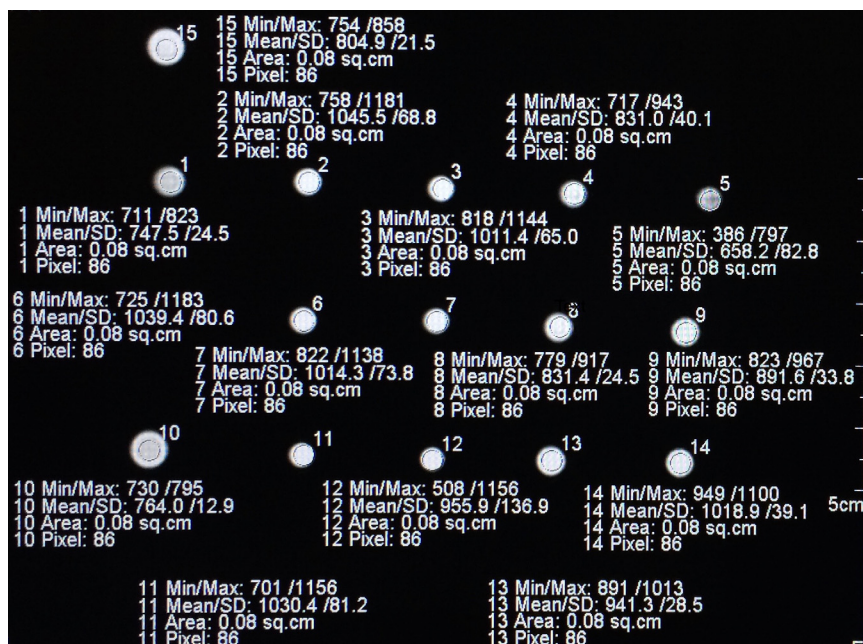


Abbildung 5: Darstellung der vierzehn Verdünnungen einer Probe und der Negativprobe aus destilliertem Wasser in 600 µl großen Eppendorf-Röhrchen im Transversalschnitt im 3 Tesla Magnetresonanztomografen mit Hilfe der Software NUMARIS/4, Version: syngo MR D 13 der Firma Siemens Healthcare GmbH in Anwendung des Viewer. Es wird eine *region of interest* (ROI) festgelegt zur Messung des Signalintensität, die für alle Proben gleich angewendet wird. Somit ist die Fläche der ROI immer kreisförmig und mit 8,00 mm<sup>2</sup> standardisiert. In der ROI wird der Minimalwert und Maximalwert, der Mittelwert (Mean) der Signalintensität, die Standardabweichung, die Fläche (Area = ROI) und die Pixel angegeben. Die Messung wird dreimal wiederholt.

Max = Maximalwert, Min = Minimalwert, cm = Zentimeter, sq.cm = Quadratzentimeter, ROI = region of interest, SD = Standard Deviation, µl = Mikroliter, 1-14 = 1.-14. Verdünnung einer Probe, 15 = Negativprobe destilliertes Wasser

### **6.2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgt durch die Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Als Statistikprogrammpaket wird BMDP Dynamic, Releases 8.1 verwendet (Dixon, 1993).

Die Ergebnisse der CT- und MRT-Untersuchungen werden mit Hilfe einer 3-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich der Sequenz analysiert. Weiterhin werden Korrelationen zwischen der Signalintensität der CT- und MRT-Untersuchungen für die Sequenzen und die jeweiligen Verdünnungsstufen der verschiedenen Nanopartikel untersucht.

## H. ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt werden die statistischen und graphischen Ergebnisse aller im Spiralcomputertomografen sowie 1 und 3 Tesla Magnetresonanztomografen untersuchten Nanopartikel und Kontrastmittel im Vergleich zur Negativprobe H<sub>2</sub>O dargelegt.

### 7 Ergebnisse aus den Vorstudien

In der CT- und 1 Tesla MRT-Untersuchung der Agarosegel-Phantome zeigen weder Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)-Nanopartikel noch Gold (Au)-Nanopartikel eine Signaländerung zur Negativkontrolle (Agarosegel). Anders ist dies bei dem Eisen (Fe)-Nanopartikel, dieser wiederum zeigt eine deutliche Signaländerung in der CT- bzw. 1 Tesla MRT-Untersuchung, auch bei niedrigen Konzentrationen.

### 8 Ergebnisse der CT-Untersuchung

Für die CT-Untersuchung sind die Messungen der Signalwerte der Nanopartikel und Kontrastmittel HAuCl<sub>4</sub>, AuNPs 4 nm, AuNPs 25 nm, AuNPs 100 nm, Iohexol 300, AuNRs 100 nm und BaSO<sub>4</sub> anhand der statistischen Auswertung ( $p < 0,0001$ ) hoch signifikant. Die graphische Auswertung zeigt, dass all diese Nanopartikel und Kontrastmittel einen deutlichen Unterschied zur Negativkontrolle H<sub>2</sub>O haben.

Bei der ersten Probe der HAuCl<sub>4</sub> zeigen alle Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe (Abbildung 6). Die Body Helical Sequenz weist hier die höchste Signalintensität auf und reicht von der D1 (1. Verdünnung) mit 2976,00 HE (Maximalwert der in CT-Untersuchung erreicht wird) bis zur D14 (14. Verdünnung) mit 83,63 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 64,87 HE. In der Wrist Sequenz kann die höchste Signalintensität bei der D1 mit 2976,00 HE gemessen werden und die niedrigste bei der D14 mit 52,90 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 32,13 HE. Die Recon Sequenz zeigt ebenfalls die höchste Signalintensität bei der D1 mit 2976,00 HE und die niedrigste bei der D13 mit 18,87 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 24,93 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 0,97 HE. In der Body Nativ Sequenz wird erneut die höchste Signalintensität bei der D1 mit 2975,63 HE ermittelt und die niedrigste bei der D14 mit 19,93 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz -8,67 HE (siehe Tabelle 6: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)).

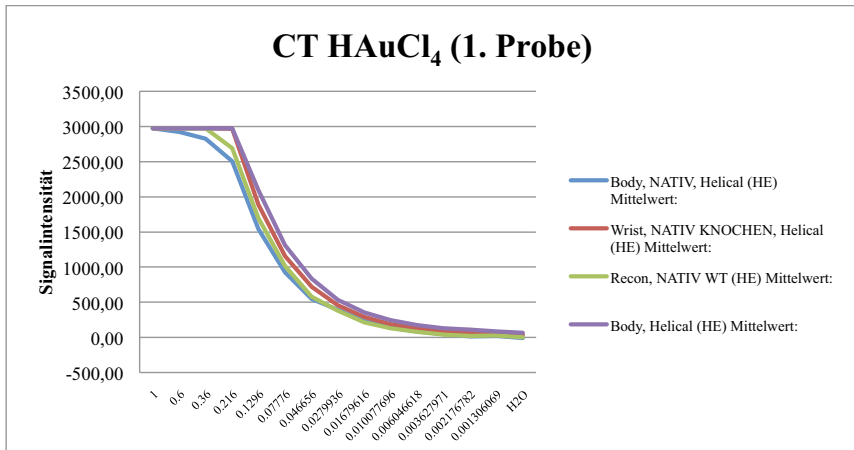


Abbildung 6: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

CT = Computertomograf/ Computertomografie, H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, WT = Weichteil

Für die zweite Probe der H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> wird eine niedrigere Ausgangskonzentration verwendet. Diese Probe der H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> zeigt in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe (Abbildung 7), wie auch bei der 1. Probe der H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>. Die Body Nativ Sequenz zeigt die höchste Signalintensität und reicht von der D1 mit 2976,00 HE bis zur D14 mit 177,73 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 154,80 HE. Die Body Helical Sequenz zeigt die zweithöchste Signalintensität und reicht von der D1 mit 2976,00 HE bis zur D14 mit 73,87 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 51,70 HE. In der Wrist Sequenz kann eine Signalintensität bei der D1 von 2976,00 HE und bei der D14 von 48,60 HE festgestellt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 29,93 HE. In der Recon Sequenz können insgesamt die niedrigsten Signalintensitäten ermittelt werden, diese reichen von 2973,03 HE bei der D1 bis 33,77 HE bei der D14. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 15,00 HE (siehe Tabelle 7: Messwerte im Computertomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>)).

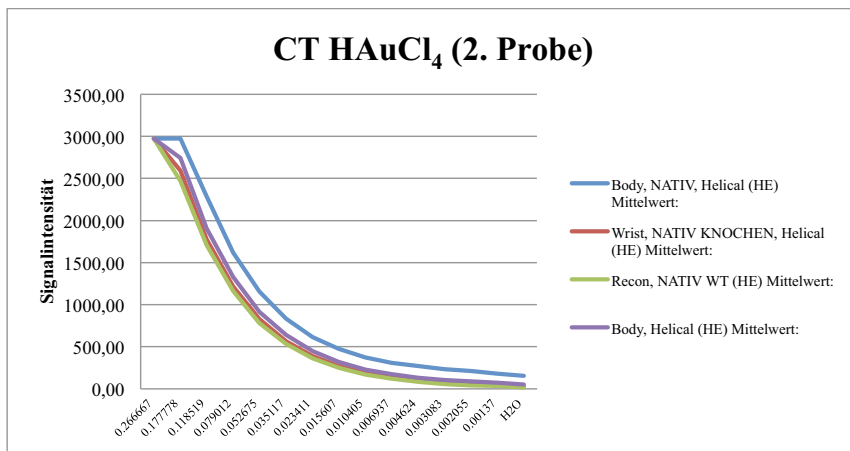


Abbildung 7: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (H<sub>AuCl</sub><sub>4</sub>) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

CT = Computertomograf/ Computertomografie, H<sub>AuCl</sub><sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, WT = Weichteil

Die AuNPs 4 nm weisen die höchste Signalintensität in der Body Helical Sequenz auf, diese reicht mit 76,83 HE bei der D1 bis 55,63 HE bei der D14 (Abbildung 8). Die Signalintensität zeigt vereinzelt erhöhte Werte bei der D4 (70,43 HE), D7 (72,80 HE), D10 (68,93 HE) und D13 (66,47 HE). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 62,83 HE. In der Wrist Sequenz wird die zweithöchste Signalintensität festgestellt, diese liegt bei der D1 bei 44,53 HE und bei der D14 bei 28,77 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 30,70 HE. In der Recon Sequenz wird eine Signalintensität bei der D1 von 2,67 HE und bei der D14 von 6,03 HE ermittelt. Generell zeigen sich die Signalintensitäten der D2-D13 (-2,30 HE bis -32,60 HE) im negativen Bereich. Bei der D14 ist eine positive Signalintensität zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -4,37 HE. Die Body Nativ Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf. Die Werte reichen bei der D1 von -5,37 HE bis zur D14 mit -0,37 HE. Hier zeigt sich ein Bereich negativer Signalintensitäten von -0,37 HE bis -49,73 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -7,37 HE (siehe Tabelle 8: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)).

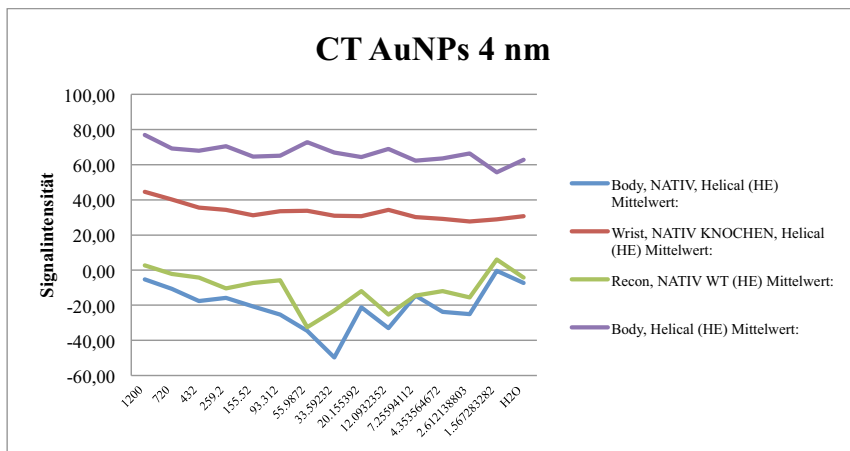


Abbildung 8: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNPs = Goldnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Bei der ersten Probe der AuNPs 25 nm weisen alle Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe auf (Abbildung 9). Es wird die höchste Signalintensität in der Body Helical Sequenz festgestellt, diese reicht von der D1 mit 208,77 HE bis zur D14 mit 59,77 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 62,63 HE. Die Wrist Sequenz zeigt eine Signalintensität bei der D1 von 163,53 HE und bei der D14 von 29,43 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 30,27 HE. Hieraus ergibt sich, dass die Wrist Sequenz die zweithöchste Signalintensität aufweist, gefolgt von der Recon Sequenz. In der Recon Sequenz können Signalintensitäten von 107,57 HE bei der D1 und 4,07 HE bei der D14 ermittelt werden. Die niedrigsten Werte sind bei der D11 mit -11,17 HE zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O weist 0,77 HE auf. Die Body Nativ Sequenz zeigt die niedrigste Signalintensität. Die Werte reichen bei der D1 von 95,40 HE bis zur D14 mit -3,77 HE. Der niedrigste Wert zeigt sich bei der D8 mit -18,47 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -5,00 HE (siehe Tabelle 9: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).



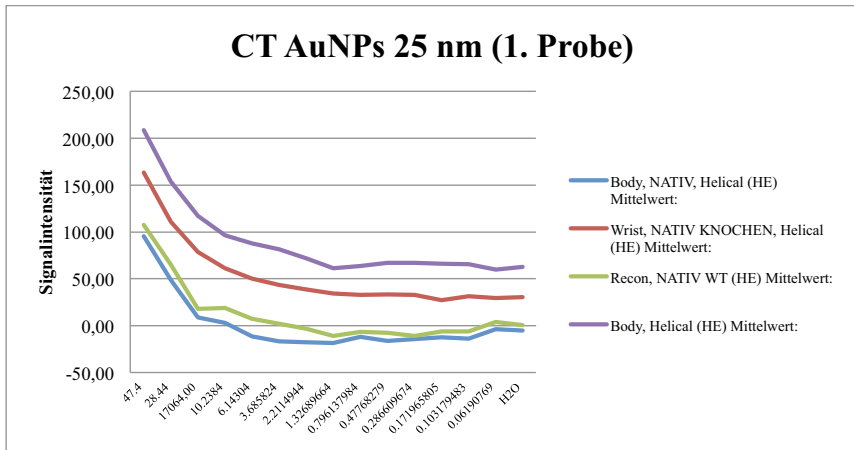


Abbildung 9: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNPs = Goldnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Die zweite Probe der AuNPs 25 nm weist die gleiche Konzentration und die gleichen Verdünnungsstufen wie die erste Probe auf. Es zeigt sich ebenfalls in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe (Abbildung 10). Im Gegensatz zur ersten Probe, bei der die Body Helical Sequenz die höchste Signalintensität aufweist, zeigt die Body Nativ Sequenz nun die höchste Signalintensität. Die Signalintensität reicht von der D1 mit 399,27 HE bis zur D14 mit 194,10 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 200,80 HE. In der Body Helical Sequenz kann eine Signalintensität bei der D1 von 218,97 HE und bei der D14 von 59,97 HE ermittelt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 40,53 HE. Die Wrist Sequenz zeigt die dritthöchste Signalintensität. Diese liegt bei der D1 mit 169,73 HE und bei der D14 mit 30,40 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 29,53 HE. In der Recon Sequenz werden die niedrigsten Signalintensitäten festgestellt. Die Werte reichen bei der D1 von 93,30 HE bis zur D14 mit 4,17 HE. Der niedrigste Wert zeigt sich bei der D5 mit -37,97 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei -18,40 HE (siehe Tabelle 10: Messwerte im Computertomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).

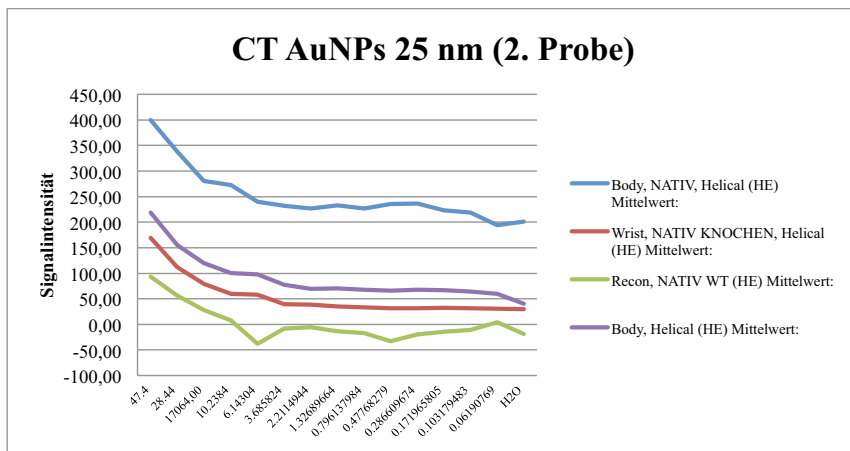


Abbildung 10: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNPs = Goldnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Die AuNPs 45 nm weisen in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe auf (Abbildung 11). Die höchste Signalintensität kann in der Body Nativ Sequenz ermittelt werden, diese reicht von der D1 mit 214,67 HE bis zur D14 mit 153,93 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 157,63 HE. In der Body Helical Sequenz kann eine Signalintensität bei der D1 von 85,60 HE und bei der D14 von 48,67 HE festgestellt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 51,83 HE. Die Body Helical Sequenz zeigt somit insgesamt die zweithöchste Signalintensität, gefolgt von der Wrist Sequenz mit Signalintensitäten bei der D1 von 57,20 HE und bei der D14 von 26,23 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 27,60 HE. In der Recon Sequenz ist die niedrigste Signalintensität nachweisbar. Die Werte reichen bei der D1 von 39,80 HE bis zur D14 mit 11,67 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 13,87 HE (siehe Tabelle 11: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm)).

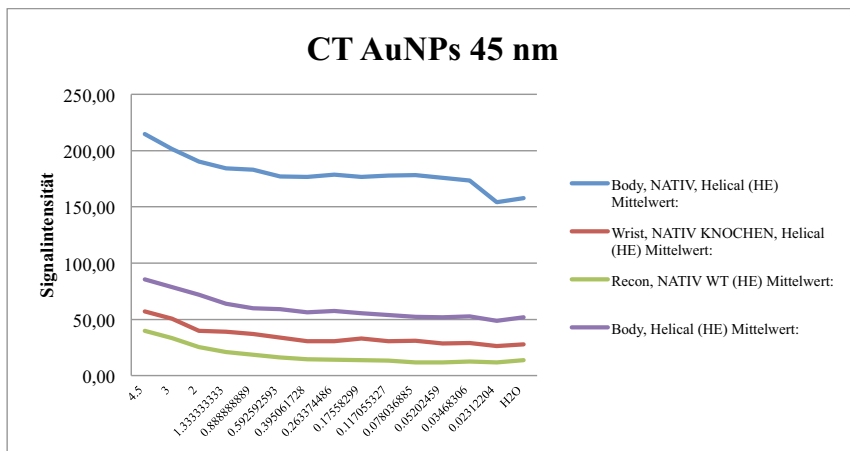


Abbildung 11: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNPs = Goldnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Bei den AuNPs 100 nm kann die höchste Signalintensität in der Body Helical Sequenz ermittelt werden, diese reicht von der D1 mit 96,27 HE bis zur D14 mit 55,10 HE. Die Signalintensität weist ein positives Plateau von der D9 (67,00 HE), über die D10 (68,30 HE) bis zur D11 (67,47 HE) auf (Abbildung 12). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 58,77 HE. Die Wrist Sequenz zeigt Signalintensitätswerte bei der D1 von 64,47 HE und bei der D14 von 29,30 HE. Folglich erreicht diese Sequenz die zweithöchste Signalintensität. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 31,37 HE. Die Recon Sequenz weist eine Signalintensität bei der D1 von 22,73 HE und bei der D14 von 3,03 HE auf. Generell zeigen sich Signalintensitäten bei der D2-D13 (-5,93 HE bis -62,73 HE) im negativen Bereich. Bei der D1, D3 und D14 wird eine positive Signalintensität ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -0,60 HE. Die Body Nativ Sequenz zeigt die niedrigste Signalintensität. Die Werte reichen bei der D1 von 17,70 HE bis zur D14 mit -21,77 HE. Auch hier sind negative Signalintensitäten im Bereich von -11,43 HE bis -84,57 HE feststellbar. Es sind zwei deutliche negative Signalintensitäten bei der D8 (-84,57 HE) und der D9 (-38,43 HE) zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist -10,10 HE (siehe Tabelle 12: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)).

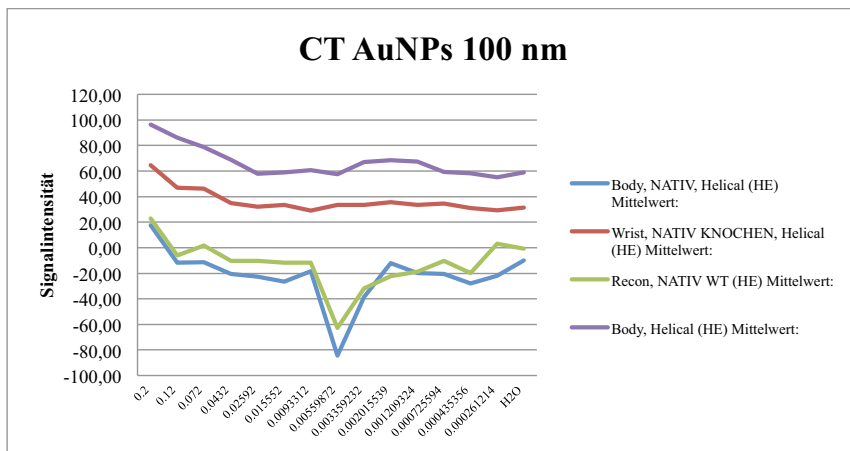


Abbildung 12: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNPs = Goldnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Bei dem Kontrastmittel Iohexol 300 ist in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe nachweisbar (Abbildung 13). Die Body Helical Sequenz zeigt hier die höchste Signalintensität und reicht von der D1 mit 2976,00 HE bis zur D14 mit 80,00 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 64,13 HE. Die Body Nativ Sequenz erreicht die zweithöchste Signalintensität mit dem höchsten Wert bei der D1 von 2976,00 HE und dem niedrigsten bei der D13 von 18,70 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 20,30 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz -9,23 HE. Die Wrist Sequenz weist eine Signalintensität bei der D1 von 2976,00 HE auf und die niedrigste bei D14 mit 47,73 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 28,13 HE. Die in der Recon Sequenz ermittelte Signalintensität ist die niedrigste und reicht von der D1 mit 2976,00 HE bis zur D13 mit 14,17 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 20,57 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 1,80 HE (siehe Tabelle 13: Messwerte im Computertomografen des Iohexol 300).

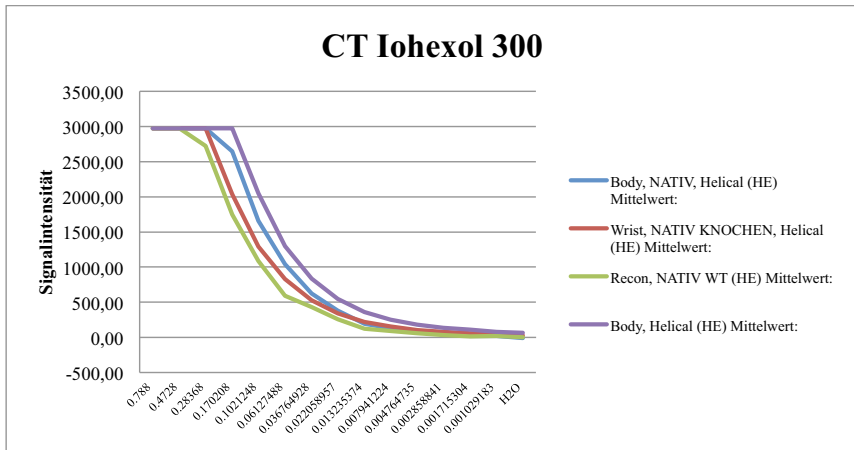


Abbildung 13: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, WT = Weichteil

Das Kontrastmittel BaSO<sub>4</sub>, als unverdünnte Lösung, zeigt in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe (Abbildung 14). Die Body Nativ Sequenz weist die höchste Signalintensität auf, diese reicht von der D1 mit 1806,87 HE bis zur D14 mit 166,90 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 158,93 HE. In der Body Helical Sequenz, die die zweithöchsten Werte aufweist, ist eine Signalintensität bei der D1 von 1459,03 HE und bei der D14 von 55,33 HE feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O misst 52,37 HE. Die Wrist Sequenz zeigt eine Signalintensität bei der D1 von 985,07 HE und bei der D14 von 33,67 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 29,97 HE. In der Recon Sequenz wird die niedrigste Signalintensität ermittelt. Die Werte reichen bei der D1 von 945,17 HE bis zur D14 mit 18,93 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 12,73 HE (siehe Tabelle 14: Messwerte im Computertomografen des Bariumsulfat (BaSO<sub>4</sub>)).

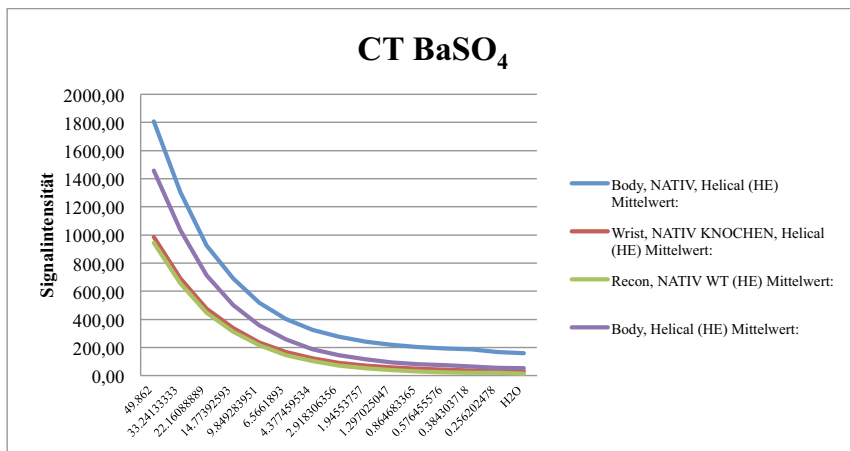


Abbildung 14: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat (BaSO<sub>4</sub>) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

BaSO<sub>4</sub> = Bariumsulfat, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, WT = Weichteil

Für die AuNRs 30 nm ist in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe messbar (Abbildung 15). Die Body Nativ Sequenz zeigt die höchste Signalintensität, diese reicht von der D1 mit 203,97 HE bis zur D14 mit 170,10 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 167,73 HE. Die zweithöchste feststellbare Signalintensität zeigt sich in der Body Helical Sequenz und reicht bei der D1 mit 77,97 HE bis zur D13 mit 50,80 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 52,37 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt in dieser Sequenz 54,80 HE. Die Wrist Sequenz zeigt eine Signalintensität bei der D1 von 51,57 HE und die niedrigste bei der D13 mit 28,83 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 29,80 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 29,53 HE. Die Recon Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf. Die Signalintensitäten reichen bei der D1 von 26,28 HE bis zum niedrigsten Wert bei der D11 mit 8,33 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 8,35 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 8,68 HE (siehe Tabelle 15: Messwerte im Computertomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm)).

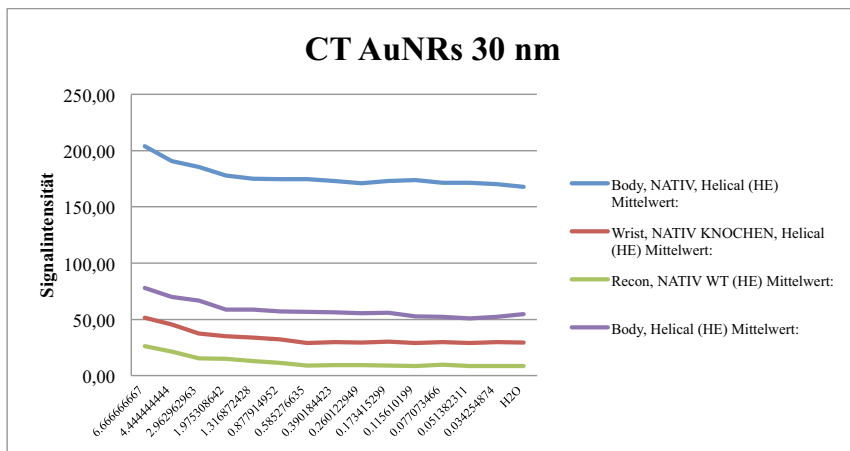


Abbildung 15: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNRs = Goldnanostäbchen, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Bei den AuNRs 100 nm ist in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe messbar (Abbildung 16). Die Body Helical Sequenz zeigt die höchste Signalintensität, diese reicht von der D1 mit 202,27 HE bis zur D14 mit 58,17 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 57,87 HE. In der Wrist Sequenz ist eine Signalintensität bei der D1 von 112,08 HE und bei der D14 von 21,95 HE feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 23,75 HE. In der Recon Sequenz wird eine Signalintensität bei der D1 von 85,50 HE und bei der D14 von 6,30 HE ermittelt. Der niedrigste Wert zeigt sich bei der D12 mit -14,13 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -0,27 HE. Die Body Nativ Sequenz zeigt die niedrigste Signalintensität. Die Signalintensitäten reichen bei der D1 von 81,53 HE bis zum niedrigsten Wert bei der D12 mit -25,57 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität auf -0,57 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt -10,17 HE (siehe Tabelle 16: Messwerte im Computertomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)).

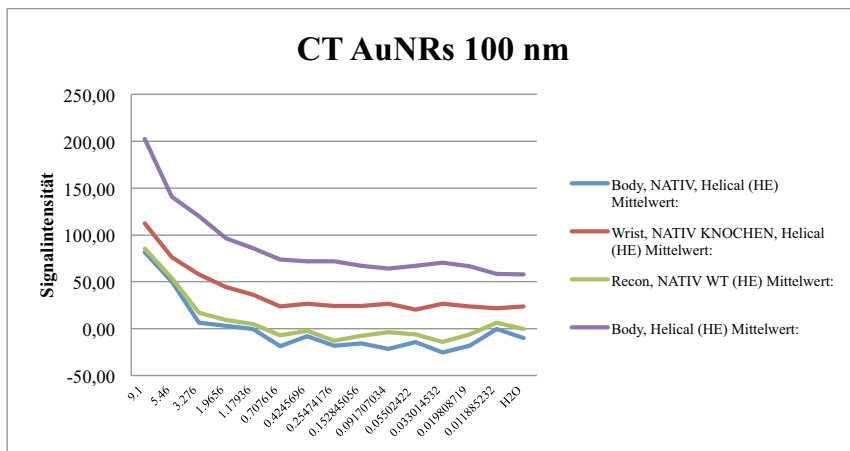


Abbildung 16: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 1000 nm (AuNRs 100 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

AuNRs = Goldnanostäbchen, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm zeigen in allen Sequenzen eine abnehmende Signalintensität je Verdünnungsstufe (Abbildung 16). In der Body Nativ Sequenz ist die höchste Signalintensität messbar, diese reicht von der D1 mit 187,53 HE bis zur D14 mit 160,50 HE. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 160,60 HE. Die Body Helical Sequenz erreicht die zweithöchste Signalintensität mit dem Höchstwert bei der D1 von 66,07 HE und dem niedrigsten Wert bei der D9 von 50,53 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 51,30 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O misst in dieser Sequenz 51,33 HE. Der Body Helical Sequenz folgt die Wrist Sequenz. Die Wrist Sequenz weist Signalintensitäten von 36,00 HE (D1) bis 28,50 HE (D14) auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 27,57 HE. In der Recon Sequenz ist die niedrigste Signalintensität feststellbar. Die Signalintensitäten reichen bei der D1 von 19,60 HE bis zum niedrigsten Wert bei der D13 mit 10,97 HE, wobei bei der D14 die Signalintensität geringfügig auf 11,37 HE ansteigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 112,97 HE (siehe Tabelle 17: Messwerte im Computertomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm)).



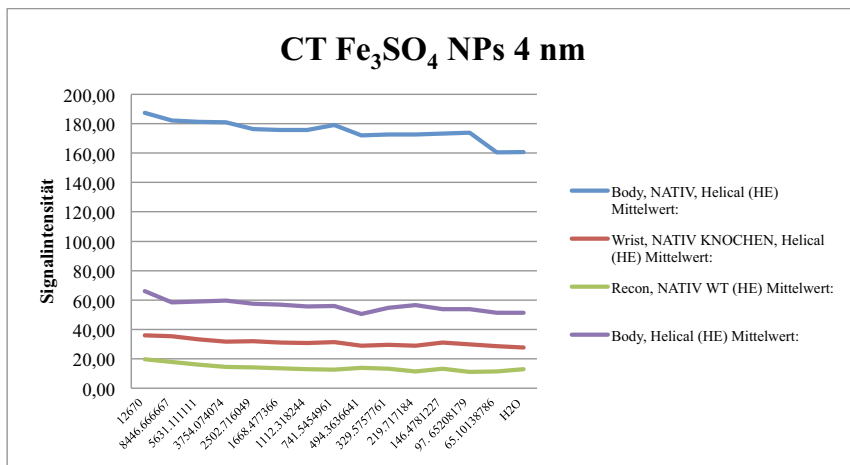


Abbildung 17: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm) im Computertomografen. Die Body Nativ Sequenz, Wrist Sequenz, Recon Sequenz und Body Helical Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Eisenoxidnanopartikel, CT = Computertomograf/ Computertomografie, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, WT = Weichteil

Die AuNPs 4 nm sind aufgrund der graphischen Darstellung mit einem nahezu linearen Verlauf und einem nur unwesentlichen Unterschied zu H<sub>2</sub>O für die CT-Untersuchung ungeeignet (Abbildung 8).

Bei den Kontrastmitteln, wie der HAUCl<sub>4</sub>, Iohexol 300 und BaSO<sub>4</sub>, gibt es einen größeren Unterschied zwischen den einzelnen Verdünnungen (D) und H<sub>2</sub>O im Vergleich zu den AuNPs 25 nm, AuNPs 100 nm und AuNRs 100 nm, wobei die Verdünnungen 1-9 die größten Unterschiede zeigen. Bei den Kontrastmitteln reichen die Werte der Signalintensität für alle Verdünnungen (D1-D14) von 2976,0 HE bis 18,93 HE.

Bei den AuNPs 25 nm der ersten Probe, AuNPs 100 nm und AuNRs 100 nm zeigt die Body Helical Sequenz die höchste Signalintensität. Diese liegt zwischen 208,77 HE bis 55,10 HE für alle Verdünnungen mit abnehmender Signalintensität je höher die Verdünnung (D1 > D14).

Es zeigt sich jedoch, dass die zweite Probe der AuNPs 25 nm eine höhere Signalintensität in der Body Nativ Sequenz aufweist, gefolgt von der Body Helical Sequenz.

Zusammenfassend werden die deutlichsten Unterschiede im Signalverhalten zu H<sub>2</sub>O bei den Verdünnungen 1-7 je nach Sequenz gesehen.

## **9 Ergebnisse der 1 Tesla MRT-Untersuchung**

Nach der statistischen Auswertung sind in der 1 Tesla MRT-Untersuchung alle Messwerte für die Intensität der Nanopartikel und Kontrastmittel hoch signifikant aufgrund ihres Signalverhaltens und der Differenz zu H<sub>2</sub>O ( $p < 0,0001$ ).

Bei der ersten Probe der HAuCl<sub>4</sub> zeigt die T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 18). Der höchste Wert wird bei der D1 mit 71285,57 und die niedrigste bei der D10-D13 mit 0,00 erreicht. Bei der D14 steigt die Signalintensität auf 7708,57 an. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 15497,07. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt den höchsten Wert bei der D5 mit 2452,50 und den niedrigsten bei der D10 und D11 mit 0,00. Die Signalintensitätswerte steigen von der D12 bis zur D14 kontinuierlich an. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1719,60 (Abbildung 19). Die T2 3D FFE Sequenz weist somit die zweithöchste Signalintensität auf, gefolgt von der PD TSE Sequenz. Bei der PD TSE Sequenz ist der höchste Wert bei der D1 mit 2278,67 und der niedrigste bei der D10-D12 mit 0,00 zu eruieren. Die Werte steigen bei der D13 auf 212,90 und bei der D14 auf 586,80 an. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz ist 1610,60. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist den höchsten Wert bei der D5 mit 2083,80 auf und den niedrigsten bei der D10-D13 mit 0,00. Der Signalintensitätswert steigt bei der D14 auf 280,27. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1791,53. Die T2 FFE Sequenz weist somit die vierthöchste Signalintensität auf. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten zeigt die fünfhöchste Signalintensität, gefolgt von der T2W TSE Sequenz. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten weist den höchsten Wert bei der D5 mit 1993,00 auf und den niedrigsten bei der D10-D13 mit 0,00. Der Signalintensitätswert steigt bei der D14 auf 264,80. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz erreicht 1658,90. In der T2W TSE Sequenz ist der höchste Wert bei der D5 mit 2949,73 und der niedrigste bei der D10-D14 mit 0,00 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 1637,17. Die T2 TSE Sequenz weist insgesamt die niedrigste Signalintensität aller Sequenzen auf. In der T2 TSE Sequenz wird der Höchstwert bei der D1 mit 2331,63 und der Tiefstwert bei der D10-D14 mit 0,00 ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1851,20 (siehe Tabelle 18: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)).

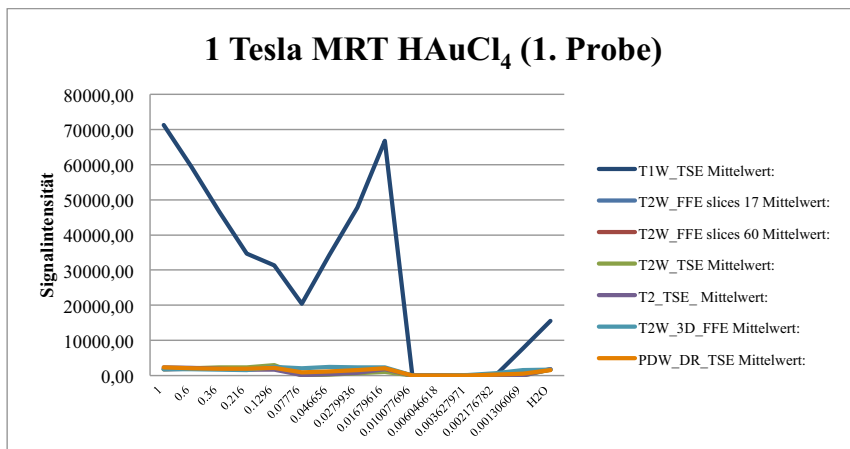


Abbildung 18: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo,  $\text{HAuCl}_4$  = Tetrachlorogoldsäure,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

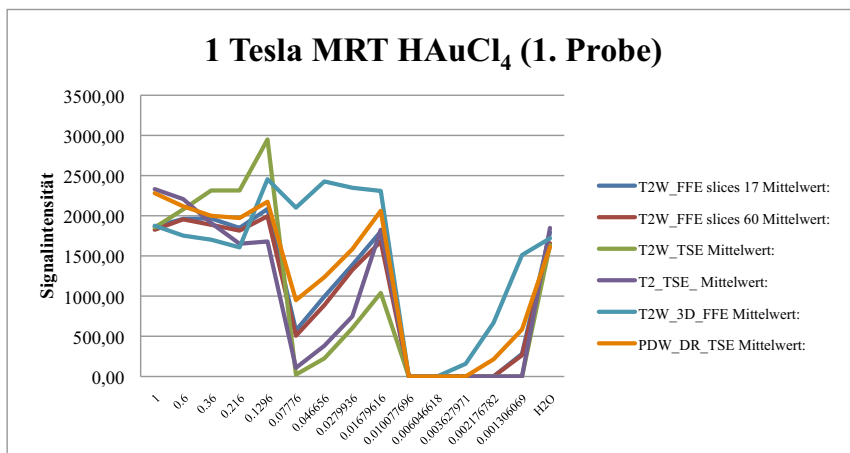


Abbildung 19: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo,  $\text{HAuCl}_4$  = Tetrachlorogoldsäure,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Eine Messung der zweiten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  wurde im 1 Tesla MRT nicht durchgeführt.

Die AuNPs 4 nm zeigen in der T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität, bei der D5 lässt sich der höchste Signalintensitätswert mit 14452,00 und der niedrigste bei der D7 mit 11746,40 eruieren. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  ist 12788,57 (Abbildung 20). Die PD TSE Sequenz weist die zweithöchste Signalintensität auf (Abbildung 21). Der höchste Wert ist bei der D1 mit 2120,70 und der niedrigste bei der D13 mit 1643,37 nachzuvollziehen. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  beträgt 1833,77. Der PD TSE Sequenz folgt die T2 3D FFE. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt den höchsten Wert bei der D5 mit 2611,10 und den niedrigsten bei der D13 mit 1529,50. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  ergibt 1720,43. In der T2 TSE Sequenz kann der Höchstwert bei der D5 mit 2036,07 und der Tiefstwert bei der D3 mit 1614,13 ermittelt werden. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  dieser Sequenz liegt bei 2193,60. Hieraus ergibt sich, dass die T2 TSE Sequenz die vierthöchste Signalintensität aufweist. In der T2W TSE Sequenz ist

der höchste Wert bei der D5 mit 2027,47 und die niedrigste bei der D11 mit 1673,73 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz ist 2144,57. Auf Grundlage der Messwerte zeigt die T2W TSE Sequenz die fünfthöchste Signalintensität. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist die zweitniedrigste Signalintensität auf. Der höchste Signalintensitätswert ist bei der D5 mit 2009,43 und der niedrigste bei der D7 mit 1471,77 zu ermitteln. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1672,87. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten weist den höchsten Wert bei der D5 mit 1818,67 auf und den niedrigsten bei der D3 mit 1300,10. Somit zeigt die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten insgesamt die niedrigste Signalintensität. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz erreicht 1698,17 (siehe Tabelle 19: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)).

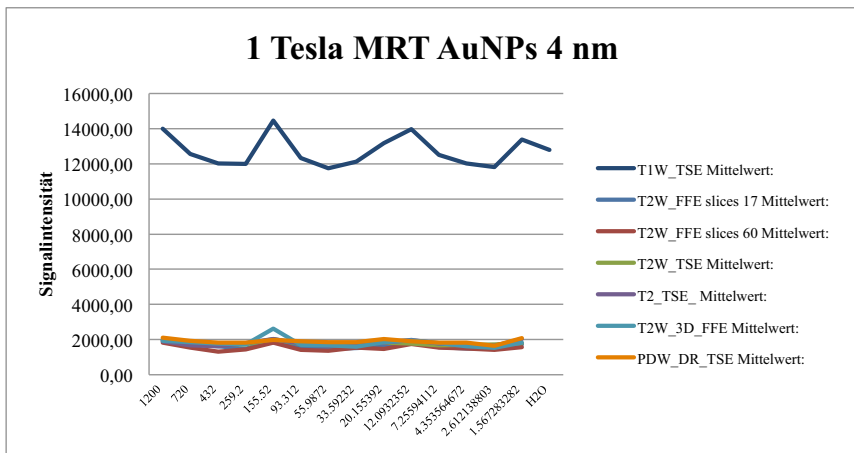


Abbildung 20: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

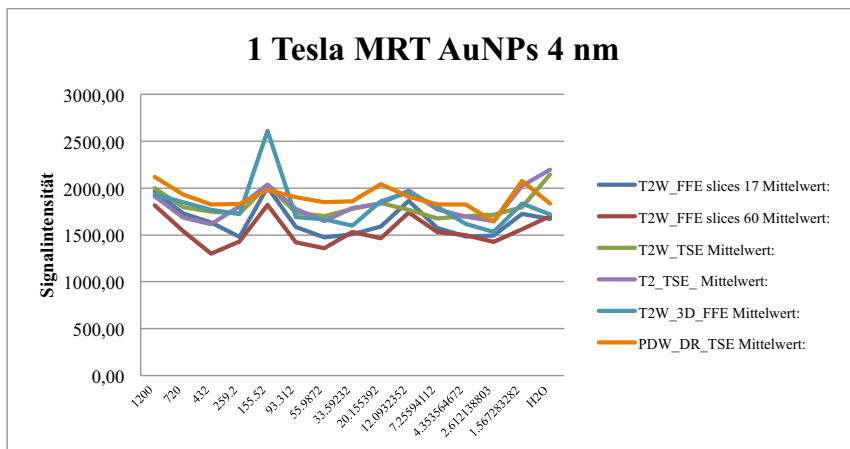


Abbildung 21: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Bei der ersten Probe der AuNPs 25 nm erreicht die T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 22). Der Höchstwert wird bei der D5 mit 14320,93 und der niedrigste Wert bei der D7 mit 12209,00 erreicht. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 11457,40. Dem folgt die T2 3D FFE Sequenz (Abbildung 23). Diese Sequenz zeigt den höchsten Wert ebenfalls bei der D5 mit 2957,03 und den niedrigsten bei der D11 mit 1951,37. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 2441,53. Die dritthöchste Signalintensität weist die T2W TSE Sequenz auf. Die T2W TSE Sequenz zeigt den Höchstwert bei der D5 mit 2137,13 und den Tiefstwert bei der D12 mit 1669,67. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1738,30. In der PD TSE Sequenz lässt sich die vierthöchste Signalintensität eruieren. Der höchste Wert in der PD TSE Sequenz ist bei der D5 mit 2082,83 zu ermitteln und der niedrigste Wert bei D12 mit 1626,37. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei 1919,53. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist die fünftöchste Signalintensität auf. Die Werte reichen von der D5 mit 2236,77 bis zur D12 mit 1579,87. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1788,77. In der T2 TSE Sequenz kann der höchste Wert bei der D5 mit 2065,33 und der niedrigste bei der D7 mit 1569,23 ermittelt

werden. Hiermit zeigt die T2 TSE Sequenz eine niedrigere Signalintensität als die zuvor genannten Sequenzen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz ist 2013,37. In der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten kann der höchste Wert bei der D5 mit 1984,60 und die niedrigste bei der D13 mit 1432,77 festgestellt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei 1828,97. Demzufolge zeigt die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten insgesamt die niedrigste Signalintensität aller Sequenzen (siehe Tabelle 10: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).

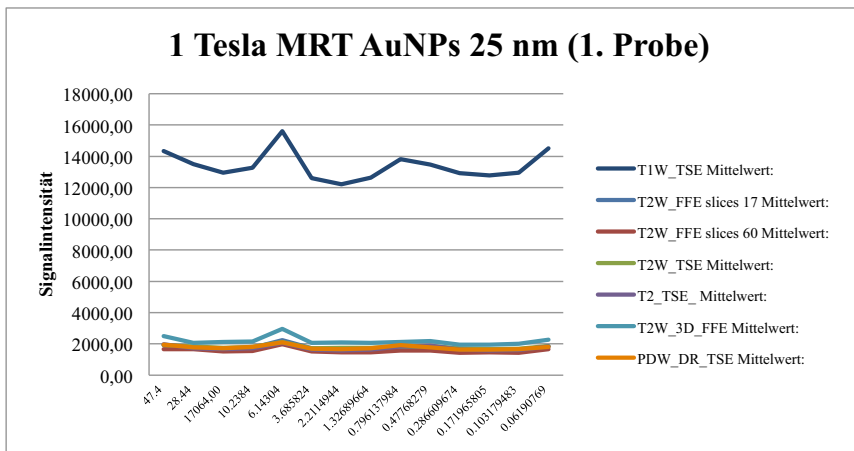


Abbildung 22: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

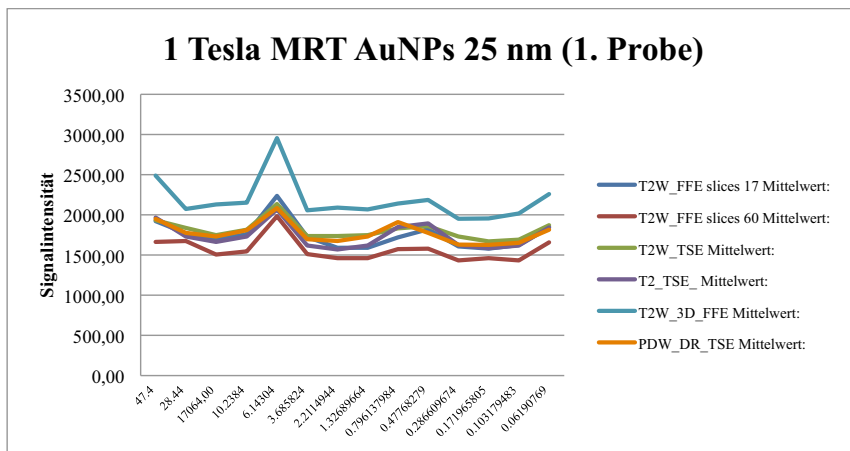


Abbildung 23: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Wie auch bei der ersten Probe der AuNPs 25 nm zeigt die T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität bei der zweiten Probe der AuNPs 25 nm (Abbildung 24). Die Werte liegen zwischen 10441,23 bei der D2 und 8123,93 bei der D5. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 10841,17. Mit deutlichem Abstand weist die PD TSE Sequenz die zweithöchste Signalintensität auf (Abbildung 25). Die PD TSE Sequenz zeigt den höchsten Wert bei der D14 mit 2118,20 und den niedrigsten Wert bei der D5 mit 1546,27. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1534,33. In der T2 TSE Sequenz ist der Höchstwert bei der D3 mit 1978,10 und der Tiefstwert bei der D5 mit 1483,20 zu ermitteln. Daraus folgt, dass die T2 TSE Sequenz die dritthöchste Signalintensität aufweist. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1617,47. Die T2 3D FFE Sequenz befindet sich an vierter Stelle. In dieser Sequenz zeigt sich der höchste Wert bei der D14 mit 2832,97 und der niedrigste bei der D10 mit 726,80. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1765,87. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten zeigt die fünfhöchste Signalintensität und weist Werte zwischen 2268,47 bei der D1 und 148,83 bei der D10 auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 2093,97.



Die T2W TSE Sequenz zeigt den höchsten Signalintensitätswert bei der D12 mit 1908,27 und den niedrigsten bei der D10 mit 0,00. Somit weist diese Sequenz die zweitniedrigste Signalintensität auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz ist 1854,53. In der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten ist die niedrigste Signalintensität festzustellen, dies ist kompatibel mit den Ergebnissen aus der ersten Probe der AuNPs 25 nm. Der höchste Wert wird bei der D1 mit 1970,23 und der niedrigste Wert bei der D10 und D11 mit 0,00 ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1821,63 (siehe Tabelle 11: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).

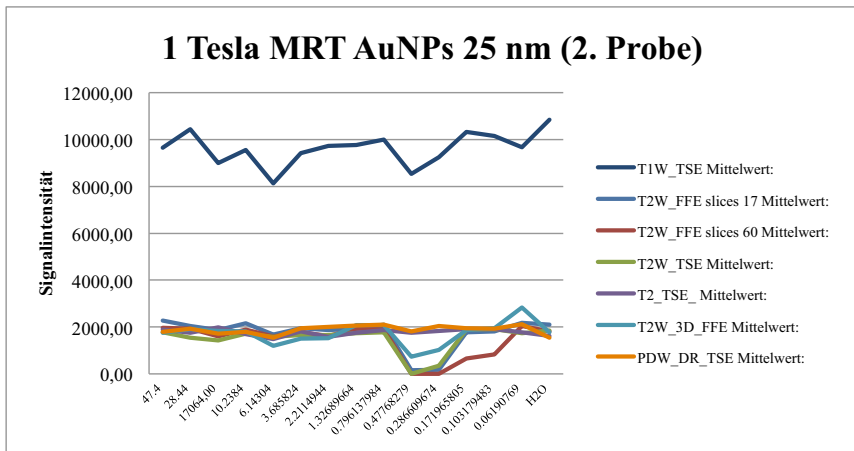


Abbildung 24: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

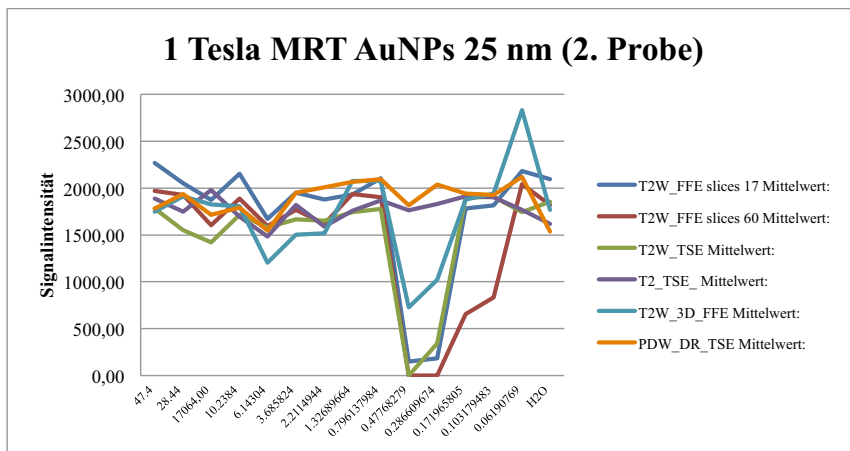


Abbildung 25: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNPs 45 nm zeigen in der T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 26), dabei wird der höchste Wert bei der D10 mit 2695,60 und der niedrigste bei der D3 mit 2351,83 erreicht. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 681,43. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt den höchsten Signalintensitätswert bei der D13 mit 2331,23 und den niedrigsten bei der D3 mit 1832,13. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1333,17. Somit weist die T2 3D FFE Sequenz die zweithöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2W TSE Sequenz an dritter Stelle (Abbildung 27). In der T2W TSE Sequenz ist der höchste Wert bei der D13 mit 1889,00 und der niedrigste Wert bei der D3 mit 1694,50 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 2017,57. Die vierthöchste Signalintensität weist die T2 TSE Sequenz auf. In der T2 TSE Sequenz wird der höchste Wert bei der D10 mit 1956,37 und der niedrigste Wert bei der D2 mit 1657,20 ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1082,20. Bei der PD TSE Sequenz ist der höchste Signalintensitätswert bei der D10 mit 1888,00 und der niedrigste bei der D3 mit 1569,27 zu eruieren, daraus ergibt sich die fünfhöchste Signalintensität. Der Mittelwert des

H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 1116,20. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist die zweitniedrigste Signalintensität auf. Ihre Werte liegen zwischen 1689,47 bei der D13 und 1248,30 bei der D9. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1523,87. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten weist den Höchstwert bei der D13 von 1593,23 und den Tiefstwert bei der D7 von 1218,53 auf. Das bedeutet, dass die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten insgesamt die niedrigste Signalintensität zeigt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1911,07 (siehe 12: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm)).

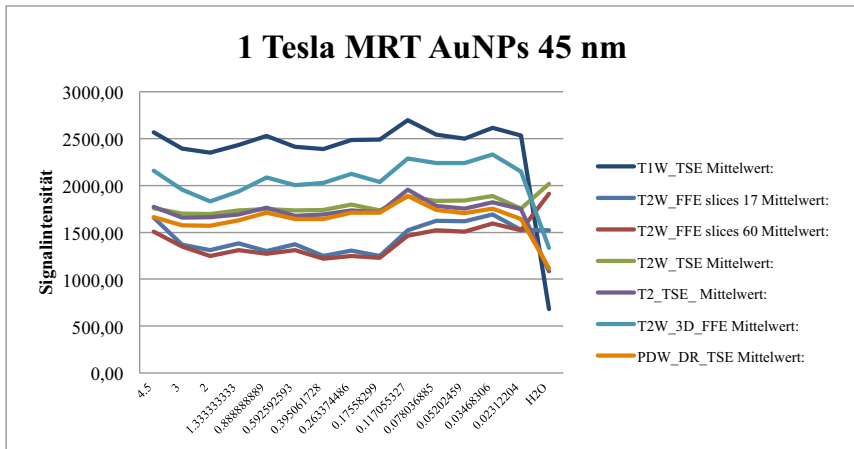


Abbildung 26: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PDW TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

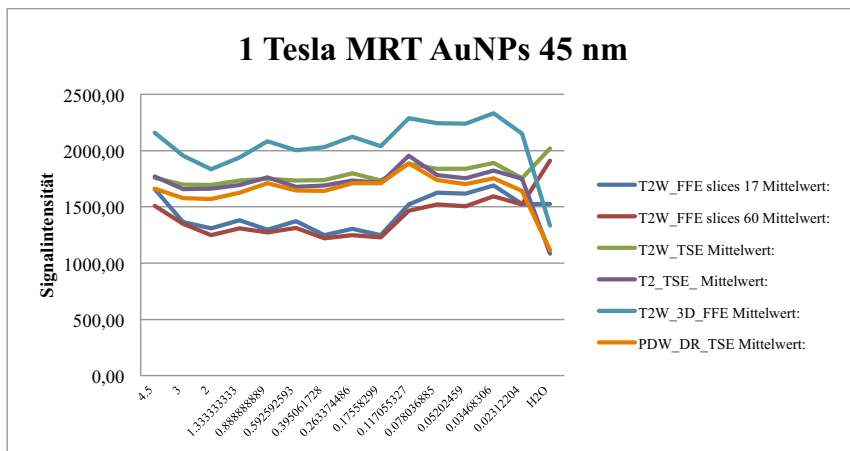


Abbildung 27: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Bei den AuNPs 100 nm erreicht die T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 28). Bei der D5 wird der Höchstwert von 15446,87 und bei der D12 der Tiefstwert von 11193,70 erreicht. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 13306,97. Der höchste Signalintensitätswert in der PD TSE Sequenz ist bei der D14 mit 2126,30 zu eruieren und die niedrigste bei der D12 mit 1622,37. Somit weist die PD TSE Sequenz die zweithöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE Sequenz (Abbildung 29). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in der PD TSE Sequenz liegt bei 1877,40. In der T2 TSE Sequenz kann der höchste Wert bei der D14 mit 2239,83 und der niedrigste Wert bei der D2 mit 1597,47 ermittelt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 2094,17. Die T2W TSE Sequenz weist die vierthöchste Signalintensität auf. In dieser Sequenz ist der höchste Wert bei der D5 mit 2108,87 und der niedrigste bei der D12 mit 1530,93 festzustellen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 2145,87. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt die fünfhöchste Signalintensität mit Werten zwischen 2547,67 bei der D5 und 1440,23 bei der D8. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1951,57. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist den höchsten Signalintensitätswert bei der D5 mit 1816,40 auf und den niedrigsten bei der D12

mit 1324,67. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz erreicht 1713,23. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten erreicht somit die sechshöchste Signalintensität. In der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten kann die niedrigste Signalintensität ermittelt werden, mit Werten zwischen 1706,30 (D1) und 1278,60 (D7). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei 1683,50 (siehe Tabelle 13: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)).

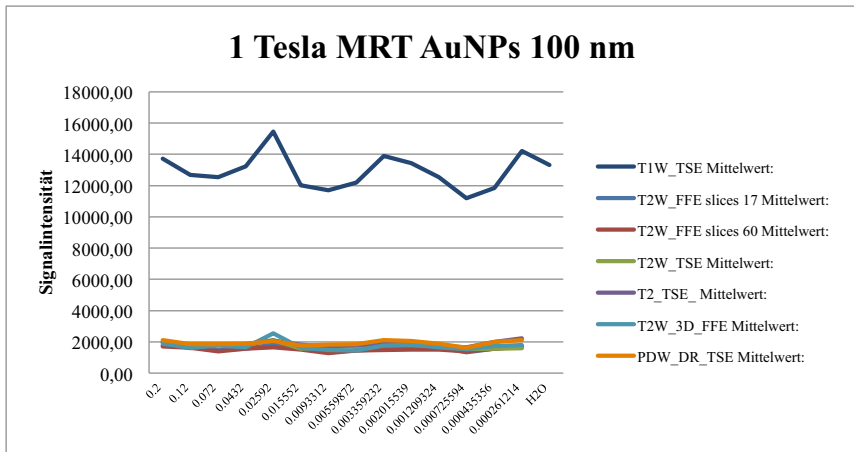


Abbildung 28: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

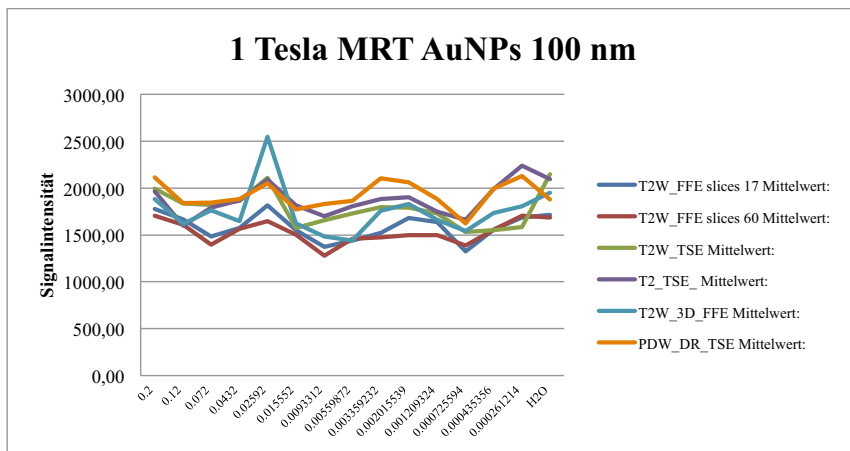


Abbildung 29: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Bei dem Kontrastmittel Iohexol 300 zeigt sich in der T1 TSE Sequenz der höchste Wert bei der D10 mit 33439,10 und der niedrigste Wert bei der D7 mit 11033,00 (Abbildung 30). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 15880,57. Insgesamt weist die T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 3D FFE Sequenz (Abbildung 31). In der T2 3D FFE Sequenz liegt der höchste Signalintensitätswert bei der D5 mit 3822,37 und der niedrigste bei der D10 mit 1259,60. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1772,10. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist den höchsten Wert bei der D10 mit 2248,77, den niedrigsten Wert bei der D7 mit 1582,50 auf und hat generell die dritthöchste Signalintensität. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht in dieser Sequenz 1811,03. Die vierthöchste Signalintensität zeigt die PD TSE Sequenz. Diese Sequenz misst den höchsten Signalintensitätswert bei der D1 mit 2088,70 und den niedrigsten bei der D13 mit 1478,90. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1608,80. In der T2 TSE Sequenz ist der Höchstwert bei der D10 mit 2633,03 und der Tiefstwert bei der D8 mit 1417,23 zu ermitteln. Somit weist die T2 TSE Sequenz die fünfhöchste Signalintensität auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1890,40. Die T2W TSE Sequenz weist die zweitniedrigste

Signalintensität im Vergleich zu den vorher genannten Sequenzen auf. Der höchste gemessene Wert liegt bei der D5 mit 2086,27 und der niedrigste gemessene Wert bei der D10 mit 959,20. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 1591,77. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten zeigt die niedrigste Signalintensität. In dieser Sequenz ist der höchste Signalintensitätswert bei der D1 mit 1890,77 und der niedrigste bei der D13 mit 1335,90 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1615,13 (siehe Tabelle 14: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300).

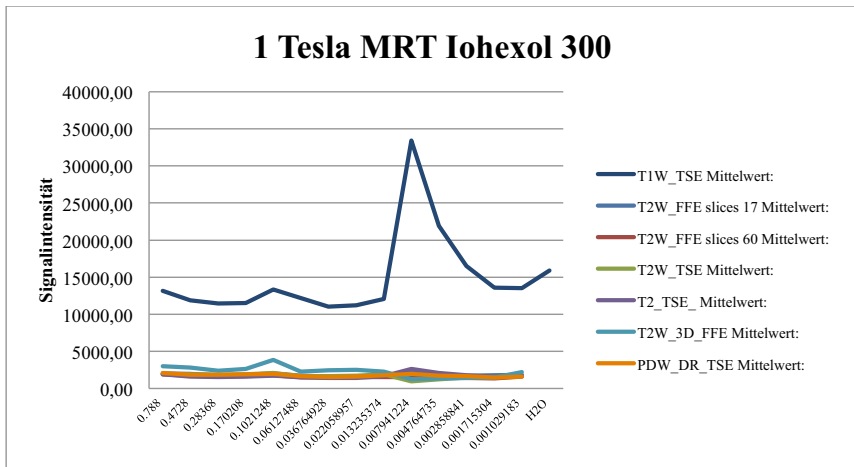


Abbildung 30: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/Magnetresonanztomografie, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

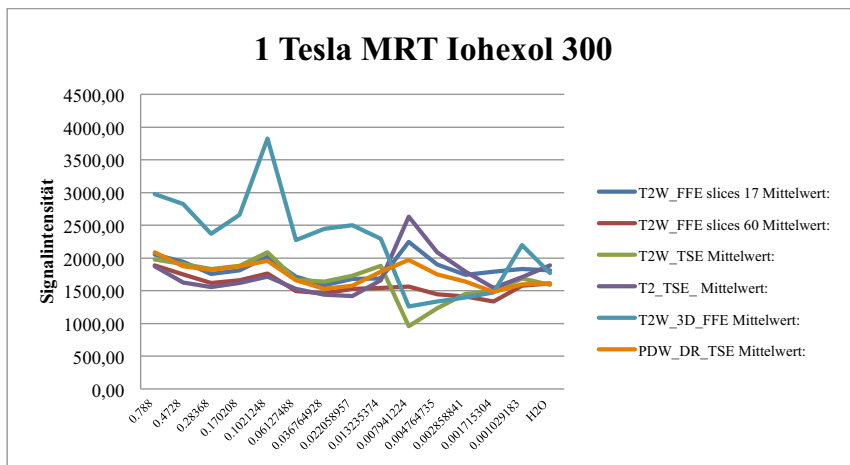


Abbildung 31: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Eine Messung des Kontrastmittels BaSO<sub>4</sub> wurde im 1 Tesla MRT nicht durchgeführt.

Die AuNRs 30 nm zeigen in der T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 32). Der Höchstwert wird bei der D14 mit 12784,70 und der Tiefstwert bei der D7 mit 9602,03 erreicht. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 13430,30. In der T2W TSE Sequenz ist die zweithöchste Signalintensität zu eruieren (Abbildung 33). Bei der D14 mit 2395,87 ist der höchste Wert und bei der D7 mit 1741,20 der niedrigste Wert festzustellen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 2084,93. Die PD TSE Sequenz weist die dritthöchste Signalintensität auf. Die Werte liegen zwischen 1991,83 (D14) und 1560,00 (D3). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1937,30. In der T2 TSE Sequenz kann der höchste Signalintensitätswert bei der D14 mit 1870,40 und der niedrigste bei der D7 mit 1549,27 ermittelt werden. Daraus ergibt sich die vierthöchste Signalintensität. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz liegt bei 1835,33. Die fünfhöchste Signalintensität der aufgeführten Sequenzen zeigt die T2 3D FFE Sequenz. Die Werte haben ein Maximum bei der D1 mit



1792,27 und ein Minimum bei der D7 mit 1383,37. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1834,27. Die T2 FFE mit 17 Schichten weist die sechstöchste Signalintensität auf. Bei der D1 wird ein Wert von 1804,87 gemessen, bei der D3 von 1286,07. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1714,60. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten erreicht die niedrigste Signalintensität. Bei der D14 mit 1848,43 zeigt sich der höchste Wert und bei der D3 mit 1310,33 der niedrigste Wert. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1667,27 (siehe Tabelle 15: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm)).

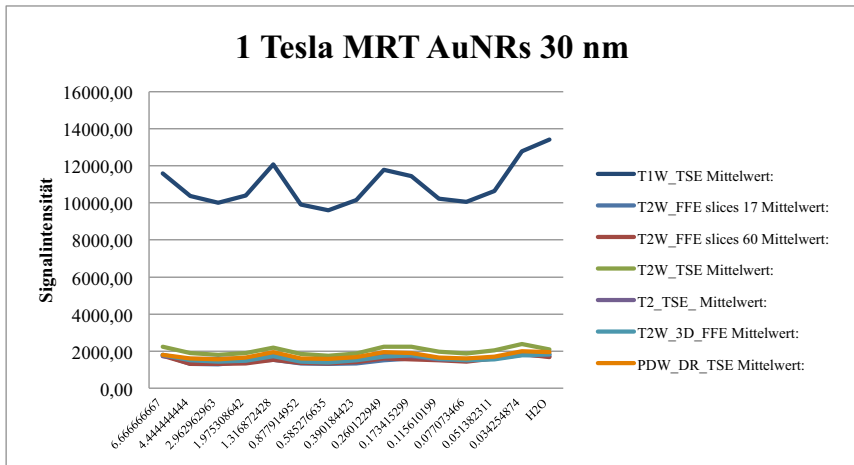


Abbildung 32: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

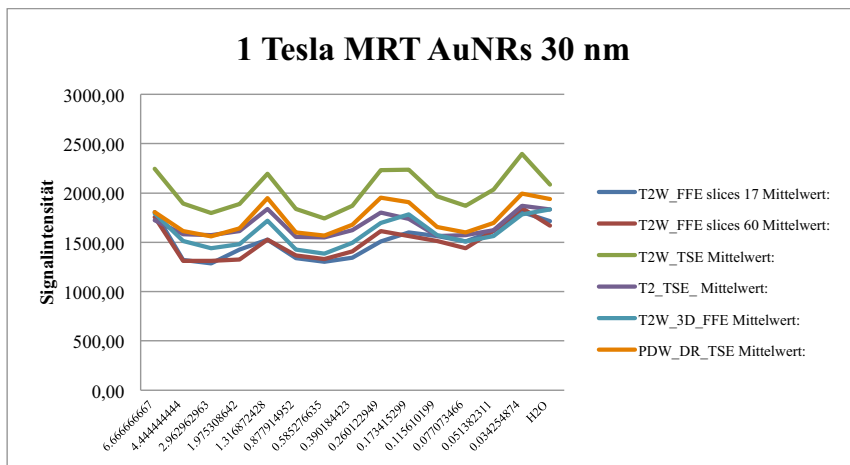


Abbildung 33: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNRs 100 nm zeigen in der T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 34). Die Werte liegen zwischen 16353,80 bei der D14 und 12010,77 bei der D10. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 15655,97. Bei der PD TSE Sequenz ist die zweithöchste Signalintensität nachweisbar (Abbildung 35). Der höchste Wert ist bei der D1 mit 2120,00 und der niedrigste Wert bei der D10 mit 1503,90 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 1718,50. In der T2 TSE Sequenz wird der höchste Signalintensitätswert bei der D1 mit 2041,37 und der niedrigste bei der D10 mit 1540,47 ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1942,03. Die T2 TSE Sequenz weist somit die dritthöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten weist die höchsten Werte bei der D14 mit 1909,47 auf und die niedrigsten bei der D8 mit 1408,37. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1728,37. In der T2W TSE Sequenz ist die fünfhöchste Signalintensität zu ermitteln, mit Werten, die von maximal 1681,60 (D12) bis minimal 1312,07 (D2) reichen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 1667,63. Die T2 FFE Sequenz mit 60

Schichten weist die zweitniedrigste Signalintensität auf, mit Werten zwischen 1782,50 bei der D1 und 1247,63 bei der D5. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1617,20. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt insgesamt die niedrigste Signalintensität. Der Höchstwert ist bei der D14 mit 1668,07 und der Tiefstwert bei der D10 mit 921,50 festzustellen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1739,67 (siehe Tabelle 16: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)).

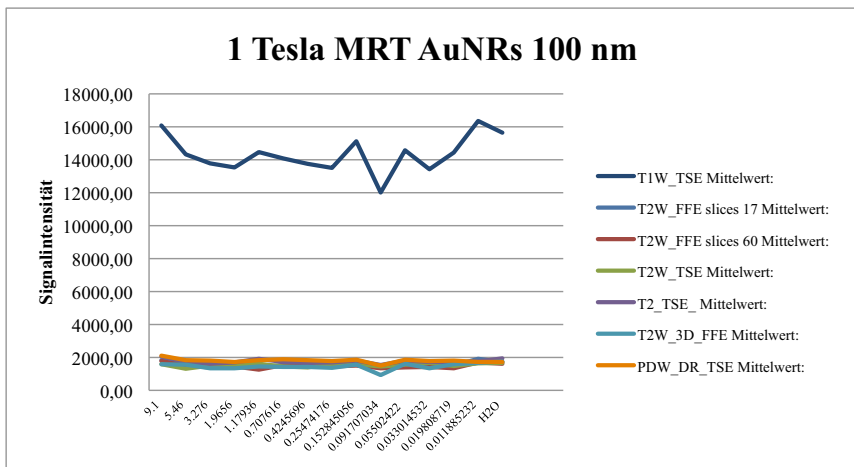


Abbildung 34: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

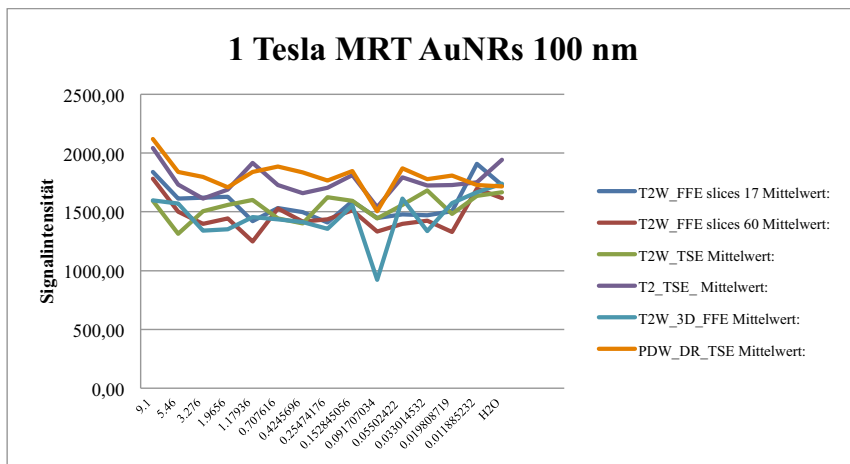


Abbildung 35: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm weisen, wie bereits bei allen Proben zuvor, in der T1 TSE Sequenz die höchste Signalintensität auf (Abbildung 36). In der T1 TSE Sequenz ist der höchste Wert bei der D11 mit 3893,97 und der niedrigste bei der D1-D5 mit 0,00 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 670,63. Die T2 3D FFE Sequenz zeigt die zweithöchste Signalintensität mit Werten zwischen 1716,00 bei der D8 und 0,00 bei der D1-D3 (Abbildung 37). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ergibt 1409,00. Bei der PD TSE Sequenz ist der Höchstwert bei der D14 mit 1963,97 und der Tiefstwert bei der D1-D3 mit 0,00 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 1295,20. Demzufolge weist die PD TSE Sequenz die dritthöchste Signalintensität auf. Die vierthöchste Signalintensität zeigt die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten. Diese Sequenz weist den höchsten Wert bei der D12 mit 1787,57 auf und den niedrigsten bei der D1-D5 mit 0,00. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1590,30. Die T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten weist Werte zwischen 1784,47 bei der D13 und 0,00 bei der D1-D5 auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz erreicht 1853,90. Somit weist die T2 FFE

Sequenz mit 60 Schichten die fünfhöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE Sequenz. In der T2 TSE Sequenz wird der höchste Wert bei der D12 mit 1986,53 und der niedrigste Wert bei der D1-D6 mit 0,00 gemessen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 969,57. Die T2W TSE Sequenz erreicht die niedrigste Signalintensität. Die Werte liegen zwischen 2317,07 bei der D14 und 0,00 bei der D1-D7. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 2062,63 (siehe Tabelle 17: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm)).

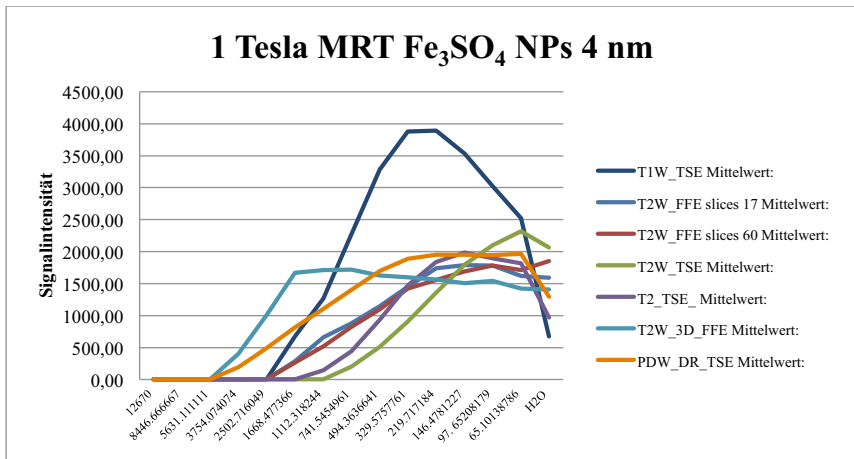


Abbildung 36: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T1 TSE Sequenz, T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PD TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional, Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Eisenoxidnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

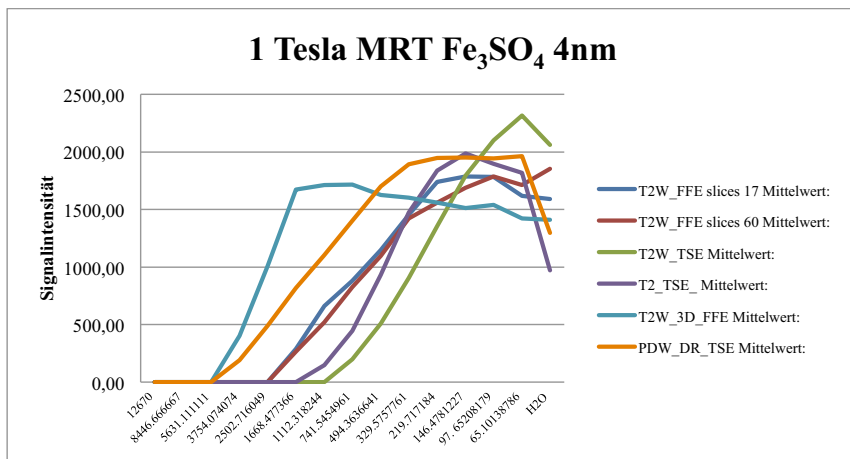


Abbildung 37: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 1 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten, T2W TSE Sequenz, T2 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz und PDW TSE Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T1 TSE Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

3D = Dreidimensional,  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs = Eisenoxidnanopartikel, FFE = Fast Field Echo,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Insgesamt zeigt sich in der graphischen Auswertung, dass die AuNPs 45 nm (Abbildung 26 und 27) und die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm (Abbildung 36 und 37) im 1 Tesla MRT, die Proben sind, die einen deutlichen Unterscheid zu  $\text{H}_2\text{O}$  aufweisen.

$\text{Fe}_3\text{SO}_4$  ist ein negatives Kontrastmittel. Hohe Konzentrationen zeigen eine Signalintensität von 0,00 (D1-D7), dies wird auch als sogenanntes *signal void* (Signalauslösung) bezeichnet. Ab der D3-D8, je nach Sequenz, steigt die Signalintensität an und fällt bei der D9-D14 wieder ab, jedoch zeigt  $\text{H}_2\text{O}$  eine deutlich niedrigere Signalintensität.

Generell ist zu sagen, dass die T1-gewichteten Sequenzen aller Proben die höchsten Signalintensitäten zeigen.

## 10 Ergebnisse der 3 Tesla MRT-Untersuchung

Für die 3 Tesla MRT-Untersuchung sind die Messungen der Signalwerte der  $\text{HAuCl}_4$  und der  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm nach der statistischen Auswertung ( $p < 0,0001$ ) hoch signifikant. Die graphische Auswertung zeigt, dass die  $\text{HAuCl}_4$  und die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm einen deutlichen Unterschied zur Negativkontrolle  $\text{H}_2\text{O}$  haben.

Bei der ersten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  zeigt die T2 FFE (hier Hemo) Sequenz die höchste Signalintensität mit Werten zwischen 1369,43 bei der D14 und 0,00 bei der D1 und D2 (Abbildung 38). Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  ist 1221,27. In der T1 Sequenz wird die zweithöchste Signalintensität gemessen (Abbildung 39). Der höchste Wert wird bei der D7 mit 62,57 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 0,00 ermittelt. Bis zur D7 zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg und ab der D8 ein Abfall der Signalintensität. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  ist 2,93. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen ist die dritthöchste Signalintensität zu eruieren. Der Höchstwert mit 12,83 ist bei der D14 und der Tiefstwert mit 0,00 bei der D1-D5 feststellbar. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  beträgt 4,33. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist die vierthöchste Signalintensität auf. Bei der D14 ist der höchste Wert mit 11,97 zu ermitteln und der niedrigste Wert bei der D1-D7 mit 0,00. Die Signalintensität steigt stetig von der D8 bis zur D14 an. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  erreicht 3,60. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf, mit Werten zwischen 4,90 bei der D14 und 0,00 bei der D1-D5. Die Signalintensität steigt zunehmend von der D6 bis zur D14. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  dieser Sequenz erreicht 0,93 (siehe Tabelle 18: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ )).

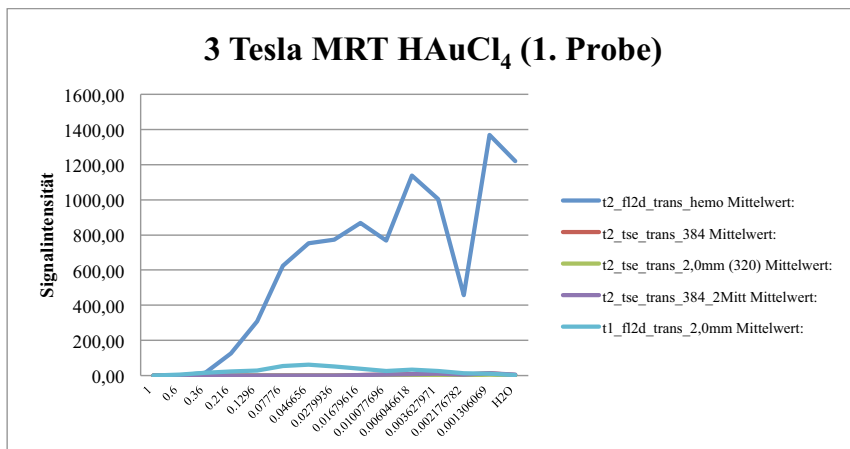


Abbildung 38: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional,  $\text{HAuCl}_4$  = Tetrachlorogoldsäure,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo



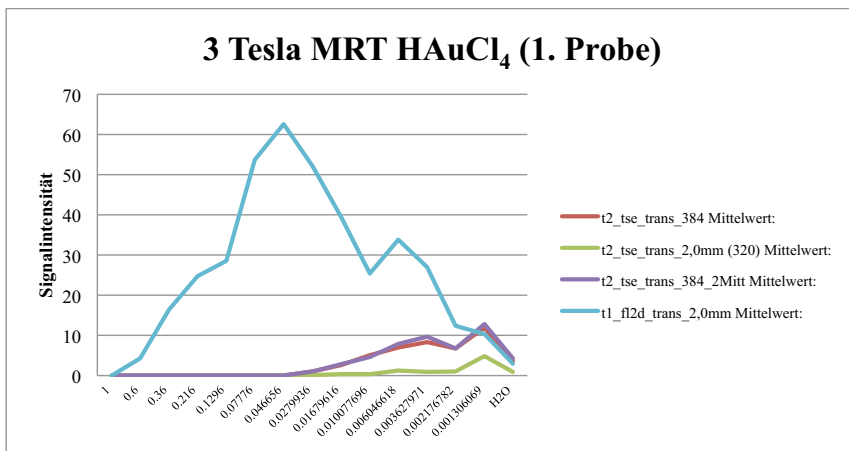


Abbildung 39: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional,  $\text{HAuCl}_4$  = Tetrachlorogoldsäure,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Für die zweite Probe der  $\text{HAuCl}_4$  wird eine niedrigere Ausgangskonzentration verwendet. Wie bei der ersten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  zeigt die zweite Probe die höchste Signalintensität in der T2 Hemo Sequenz (Abbildung 40). Der höchste Wert ist bei der D10 mit 1467,30 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 785,63 zu ermitteln. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  ist 1433,33. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die zweithöchste Signalintensität auf (Abbildung 41). Bei der D13 ist der höchste Wert mit 876,83 und bei der D1 und D2 der niedrigste Wert mit 0,00 festzustellen. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  dieser Sequenz erreicht 562,33. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen ist der höchste Wert ebenfalls bei der D13 mit 814,33 und der niedrigste Wert bei der D1 und D2 mit 0,00 zu eruieren. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  beträgt 471,47. Somit weist die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen die dritthöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist, wie die anderen T2 TSE Sequenzen, den Höchstwert bei der D13 mit 768,47 und den Tiefstwert bei der D1 und D2 mit 0,00 auf. Der Mittelwert des  $\text{H}_2\text{O}$  erreicht 457,53. Die T1 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität aller

Sequenzen auf. In der T1 Sequenz wird der höchste Wert bei der D3 mit 79,97 und der niedrigste Wert bei der D14 mit 16,40 ermittelt. Bis zur D3 zeigt sich ein Anstieg der Signalintensität und ab der D4 ein kontinuierlicher Abfall. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 10,00 (siehe Tabelle 19: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)).

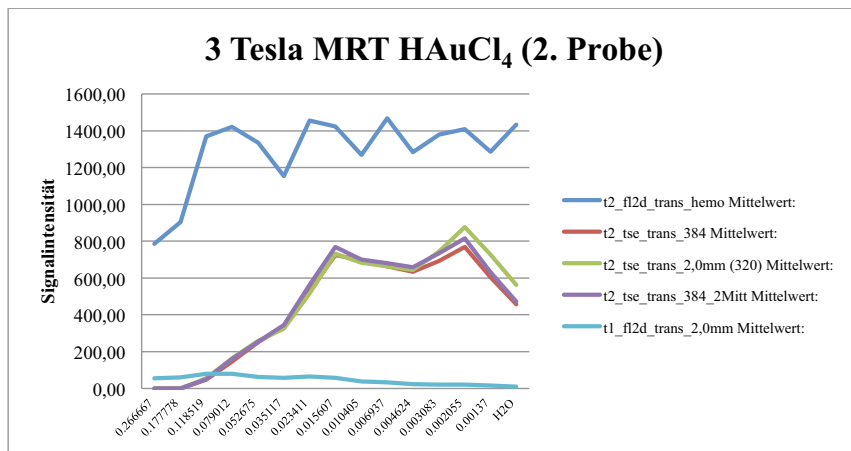


Abbildung 40: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT HAuCl<sub>4</sub> (2. Probe)

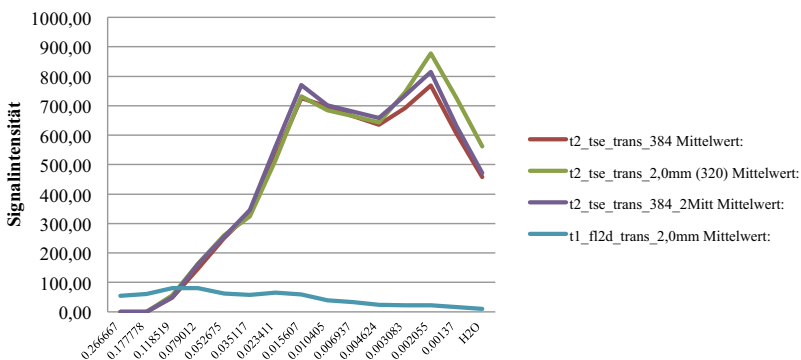


Abbildung 41: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, HAuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNPs 4 nm zeigen in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität, mit Werten zwischen 872,93 bei der D14 und 350,03 bei der D10 (Abbildung 42). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 759,23. Die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen zeigt die zweithöchste Signalintensität (Abbildung 43). Bei der D13 ist der Höchstwert mit 123,43 und bei der D2 der Tiefstwert mit 20,97 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz ist 15,03. In der T1 Sequenz kann der höchste Wert bei der D12 mit 62,63 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 29,83 ermittelt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz liegt bei 27,13. Bei der T1 Sequenz ist ein Signalintensitätsplateau von der D11 bis zur D14 zu eruieren. Hieraus ergibt sich die dritthöchste Signalintensität. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist die vierthöchste Signalintensität auf. Die Werte liegen zwischen 97,43 bei der D14 und 11,60 bei der D1. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 13,97. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf. Bei der D14 wird der höchste Wert mit 104,93 und bei der D1 der niedrigste Wert mit 7,53 gemessen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 5,67. Insgesamt lassen sich bei den T2 TSE Sequenzen Signalintensitätsanstiege bei der D4, D5, D8, D9, D13

und D14 feststellen (siehe Tabelle 20: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)).

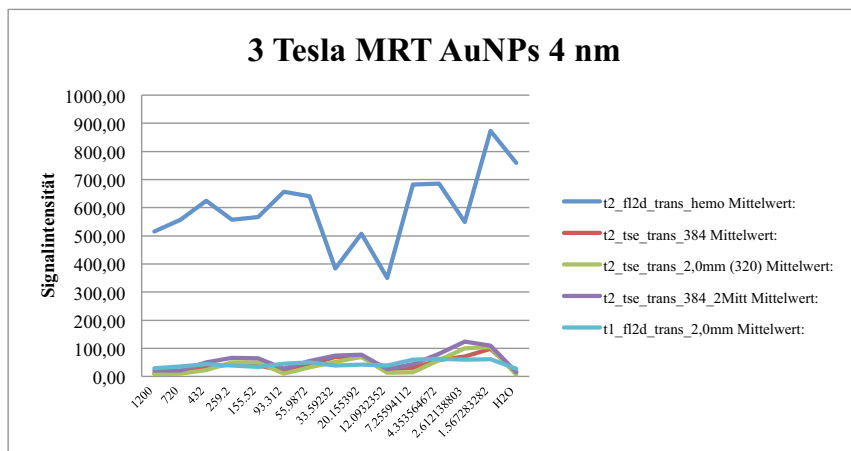


Abbildung 42: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT AuNPs 4 nm

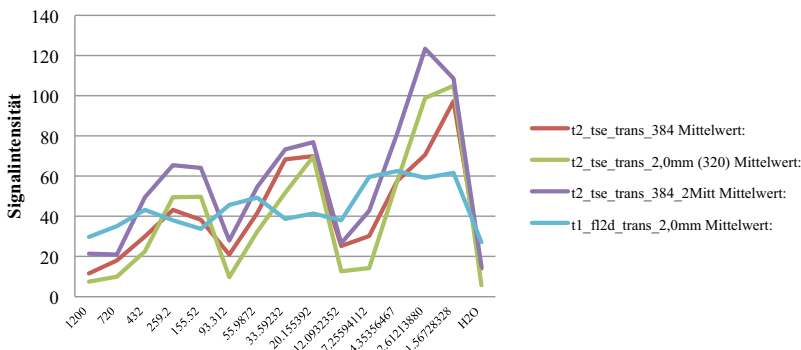


Abbildung 43: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Bei der ersten Probe der AuNPs 25 nm erreicht die T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 44). Der Höchstwert ist bei der D14 mit 745,70 und der Tiefstwert bei der D5 mit 109,10 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 785,80. In der T1 Sequenz kann der höchste Wert bei der D4 mit 3,73 und der niedrigste Wert bei der D5 mit 0,60 ermittelt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 4,83. Die T1 Sequenz weist die zweithöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen (Abbildung 45). Die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen zeigt den höchsten Wert bei der D4 mit 4,77 und den niedrigsten bei der D5 mit 0,63. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 2,13. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist die vierthöchste Signalintensität auf. Die Werte liegen zwischen 4,20 bei der D4 und 0,80 bei der D5. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1,80. In der T2 TSE 320 Sequenz kann der höchste Wert bei der D4 mit 2,83 und der niedrigste Wert bei der D7 und D12 mit 0,43 festgestellt werden. Daraus ergibt sich, dass die T2 TSE 320 Sequenz die niedrigste Signalintensität aufweist. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei 1,33. Generell weisen die T2 TSE Sequenzen erhöhte Signalintensitätswert bei der D4,

D9 und D13 auf (siehe Tabelle 21: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).

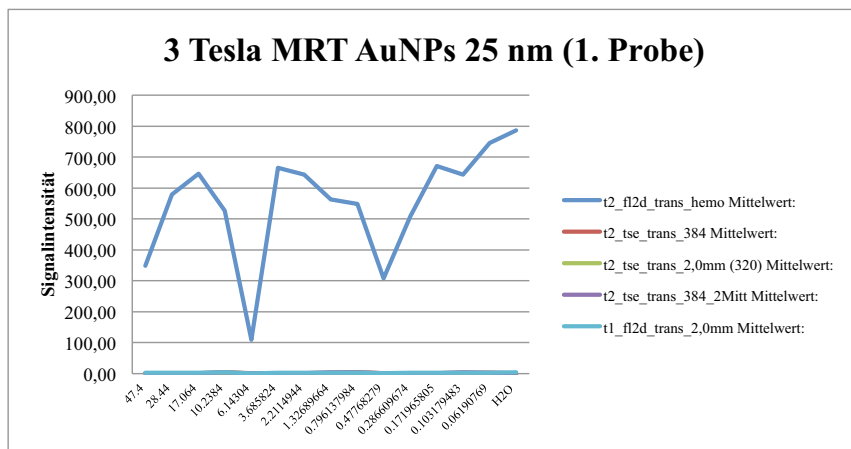


Abbildung 44: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT AuNPs 25 nm (1. Probe)

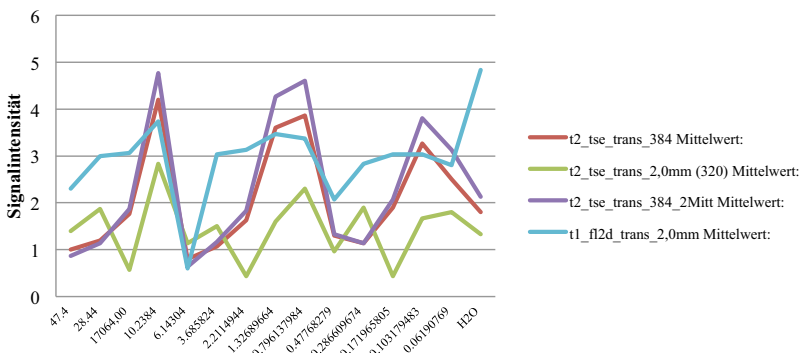


Abbildung 45: Darstellung des Signalverhaltens der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die zweite Probe der AuNPs 25 nm zeigt in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität mit Werten zwischen 792,23 bei der D14 und 489,53 bei der D2 (Abbildung 46). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 682,63. In der T1 Sequenz ist die zweithöchste Signalintensität zu detektieren (Abbildung 47). Der höchste Wert ist bei der D11 mit 2,00 und der niedrigste Wert bei der D5 mit 1,40 zu ermitteln. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1,73. Die dritthöchste Signalintensität weist die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen auf, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung. Die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen hat den Höchstwert bei der D14 mit 3,20 und den Tiefstwert bei der D2 mit 0,57. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 0,90. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist Werte zwischen 2,60 bei der D14 und 0,57 bei der D10 auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1,20. In der T2 TSE 320 Sequenz ist der höchste Wert bei der D14 mit 2,10 und der niedrigste Wert bei der D7 mit 0,17 festzustellen. Somit weist die T2 TSE 320 Sequenz die niedrigste Signalintensität auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 0,27. Zusammenfassend sind in den T2 TSE Sequenzen erhöhte Signalintensitätswerte bei der D4,

D9 und D14 zu ermitteln (siehe Tabelle 22: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)).

Im Vergleich zu der ersten Probe der AuNPs 25 nm weisen die Sequenzen die gleiche Reihenfolge des Signalintensitätsniveaus auf, wobei die T2 Hemo Sequenz das höchste Niveau zeigt, gefolgt von der T1 Sequenz und danach folgen die T2 TSE Sequenzen. Die T2 TSE 320 Sequenz zeigt immer das niedrigste Signalintensitätsniveau.

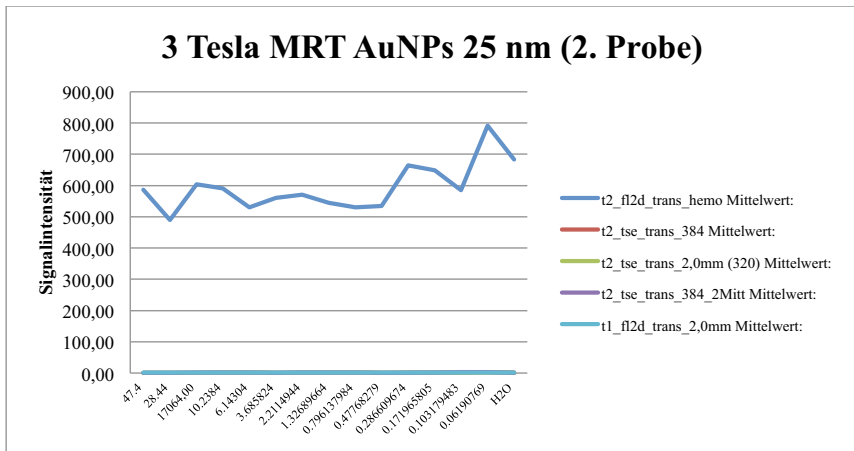


Abbildung 46: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo



### 3 Tesla MRT AuNPs 25 nm (2. Probe)

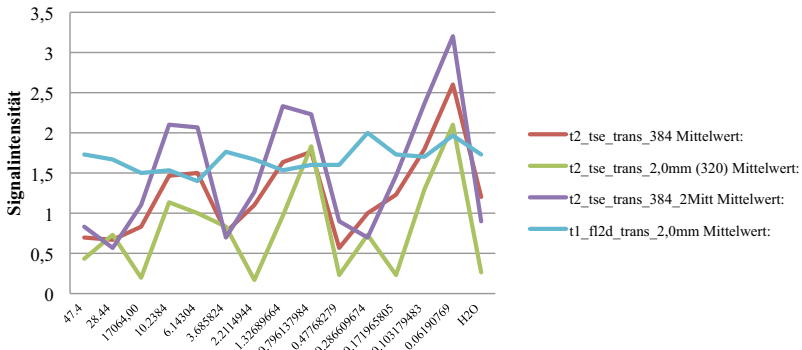


Abbildung 47: Darstellung des Signalverhaltens der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNPs 45 nm zeigen in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 48). Bei der D12 lässt sich der Höchstwert von 1042,90 und bei der D8 der Tiefstwert von 945,77 eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1015,83. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen ist der höchste Wert bei der D14 mit 7,47 und der niedrigste Wert bei der D2 mit 2,50 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 2,70. Daraus ergibt sich, dass die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen die zweithöchste Signalintensität aufweist, gefolgt von der T1 Sequenz (Abbildung 49). In der T1 Sequenz wird der höchste Wert bei der D3 mit 5,33 und der niedrigste bei der D10 mit 3,00 erreicht. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 3,00. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist die vierthöchste Signalintensität auf mit Werten zwischen 6,87 der bei D14 und 2,30 bei der D2. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 2,73. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf. Bei der D14 ist der höchste Wert mit 6,87 und der bei D2 der niedrigste Wert mit 0,83 zu ermitteln. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 1,07. Die T2 TSE Sequenzen zeigen generell erhöhte Signalintensitätswerte bei der D4, D9 und D14 (siehe Tabelle 23: Messwerte im 3 Tesla

Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm)).

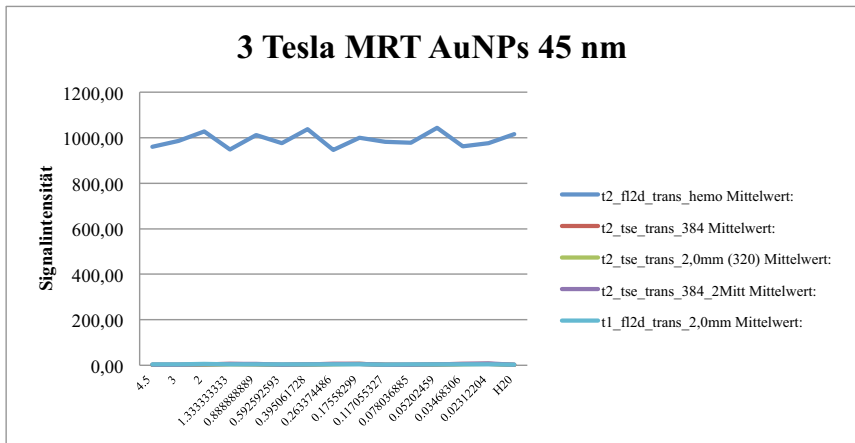


Abbildung 48: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

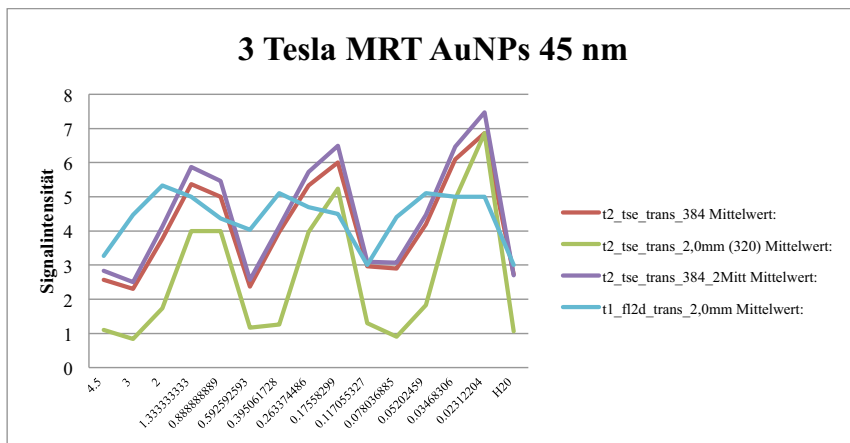


Abbildung 49: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittlung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittlung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Bei den AuNPs 100 nm erreicht die T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 50). Die Werte liegen zwischen 1057,17 bei der D14 und 575,37 bei der D10. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 932,70. Bei der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen ist die zweithöchste Signalintensität nachweisbar (Abbildung 51). Der Höchstwert ist bei der D13 mit 117,20 und der Tiefstwert bei der D1 mit 33,87 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 28,77. In der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittlung wird der höchste Signalintensitätswert bei der D13 mit 88,83 und der niedrigste bei der D5 mit 21,73 ermittelt. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 34,70. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittlung weist somit die dritthöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE 320 Sequenz. In der T2 TSE 320 Sequenz kann der höchste Wert bei der D13 mit 90,00 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 9,63 festgestellt werden. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O liegt bei 13,83. In den T2 TSE Sequenzen sind erhöhte Signalintensitätswerte bei der D8 und D13 festzustellen. Die T1 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität aller Sequenzen auf. Bei der D11 ist der höchste Wert mit 50,17 und bei der D9 der niedrigste Wert mit 16,03 festzustellen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist

27,73 (siehe Tabelle 24: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)).

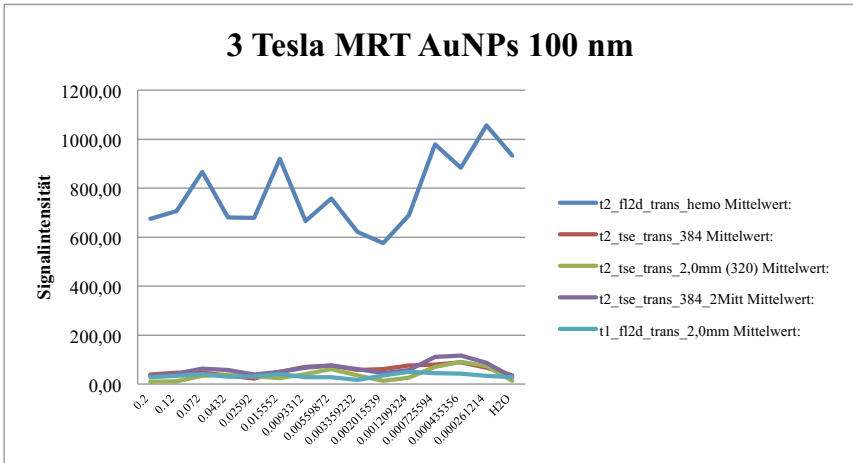


Abbildung 50: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT AuNPs 100 nm

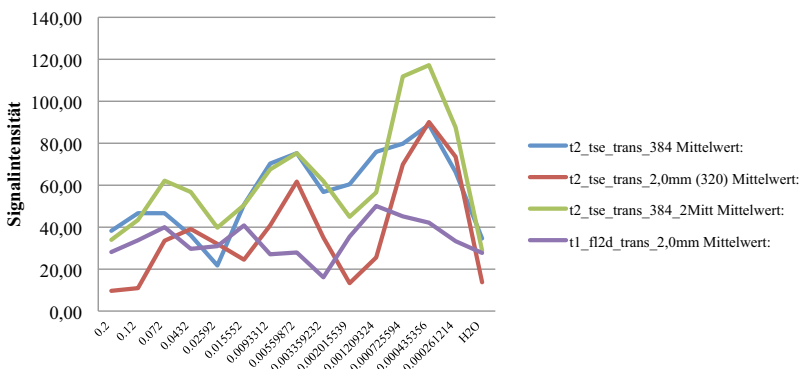


Abbildung 51: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Bei dem Kontrastmittel Iohexol 300 zeigt sich in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 52). Der höchste Wert wird bei der D12 mit 715,90 erreicht und der niedrigste Wert bei der D10 mit 389,57. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 603,83. In der T1 Sequenz ist die zweithöchste Signalintensität zu ermitteln, mit Werten, die von maximal 2,23 (D1) bis minimal 1,43 (D9) reichen (Abbildung 53). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1,63. Die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen zeigt die dritthöchste Signalintensität, mit Werten zwischen 2,77 bei der D14 und 0,40 bei der D1. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 0,97. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist die vierthöchste Signalintensität auf. Der Höchstwert liegt bei der D14 mit 2,47 und der Tiefstwert bei der D1 mit 0,57. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 0,87. In der T2 TSE 320 Sequenz ist der höchste Wert bei der D14 mit 1,83 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 0,03 festzustellen. Somit weist die T2 TSE 320 Sequenz die niedrigste Signalintensität auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O in dieser Sequenz erreicht 0,23. In den T2 TSE Sequenzen sind erhöhte Signalintensitätswerte bei der

D5, D9 und D14 festzustellen (siehe Tabelle 25: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300).

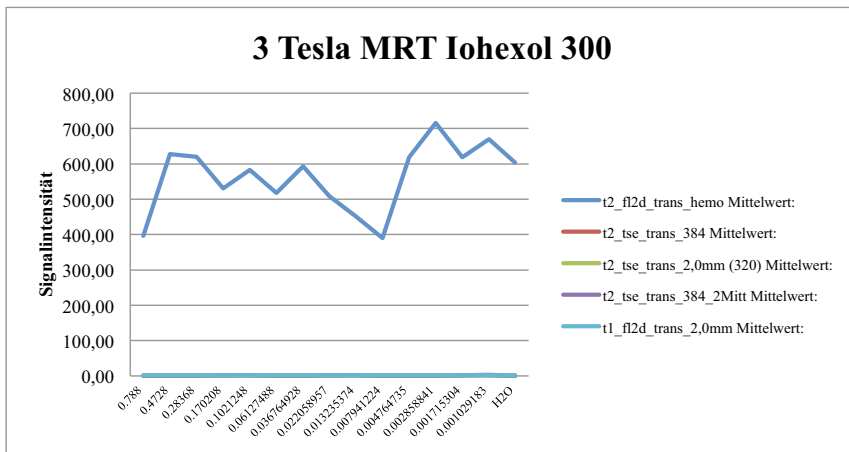


Abbildung 52: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT Iohexol 300

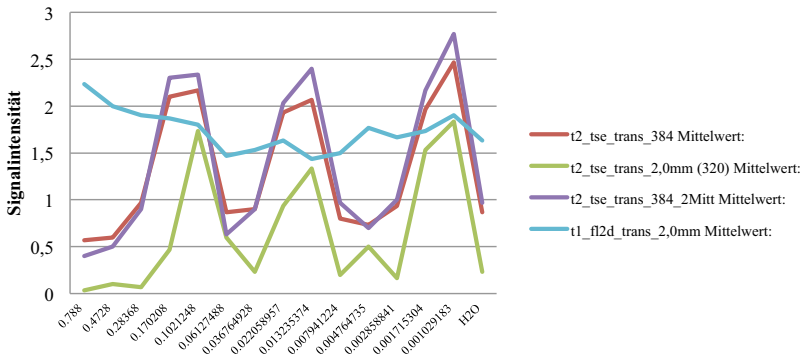


Abbildung 53: Darstellung des Signalverhaltens von Iohexol 300 im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Bei dem Kontrastmittel BaSO<sub>4</sub> zeigt die T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 54). Die Werte liegen zwischen 1011,30 bei der D7 und 827,77 bei der D10. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 925,87. In der T1 Sequenz ist die zweithöchste Signalintensität nachweisbar (Abbildung 55). Der höchste Wert ist bei der D3 mit 6,20 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 3,00 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 3,00. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen ist der höchste Signalintensitätswert bei der D14 mit 7,93 und der niedrigste bei der D1 mit 1,93 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 2,80. Die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen weist somit die dritthöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist den Höchstwert bei der D14 mit 6,83 auf und den Tiefstwert bei der D1 mit 1,73. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 2,47. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf, mit Werten zwischen 8,07 (D14) und 0,60 (D1). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz erreicht 1,17. Bei den T2 TSE Sequenzen zeigen sich erhöhte

Signalintensitätswerte bei der D4, D5, D8, D9, D13 und D14 (siehe Tabelle 26: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ )).

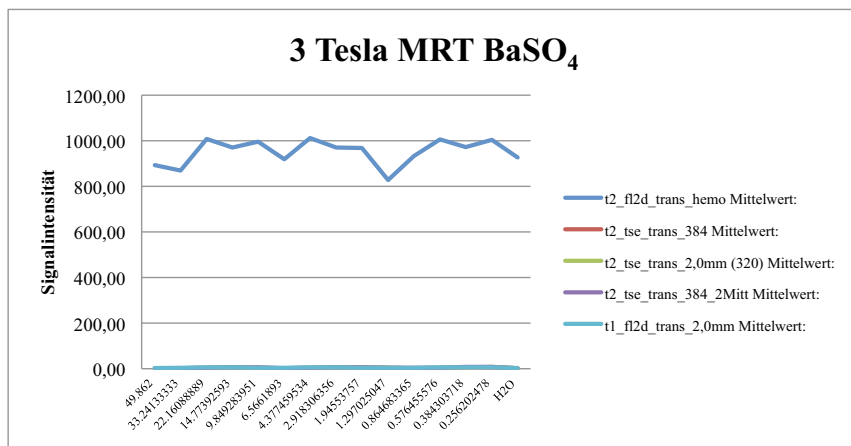


Abbildung 54: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional,  $\text{BaSO}_4$  = Bariumsulfat,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo



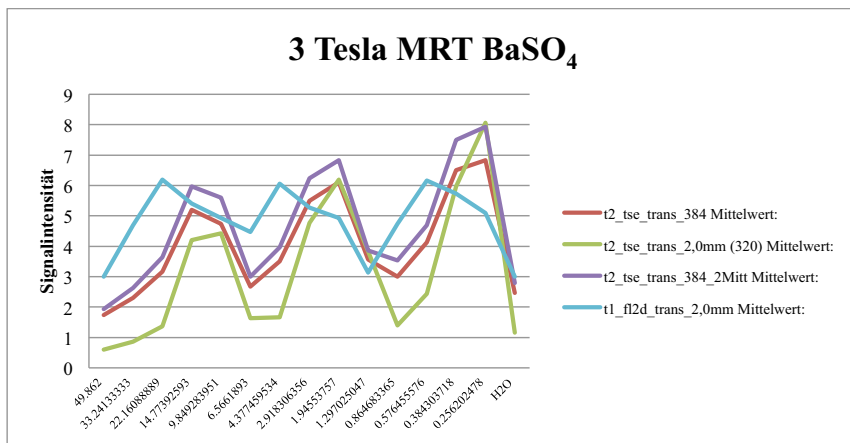


Abbildung 55: Darstellung des Signalverhaltens von Bariumsulfat (BaSO<sub>4</sub>) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, BaSO<sub>4</sub> = Bariumsulfat, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNRs 30 nm zeigen in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 56). Die Werte reichen von 998,80 bei der D3 bis 876,00 bei der D6. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 974,67. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die zweithöchste Signalintensität auf (Abbildung 57). Der Höchstwert ist bei der D13 mit 43,07 und der Tiefstwert bei der D1 mit 28,57 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 28,83. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen ist der höchste Wert bei der D13 mit 32,97 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 24,67 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz ist 24,07. Daraus ergibt sich, dass die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen die drithöchste Signalintensität aufweist, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist einen Maximalwert bei der D13 mit 32,57 und einen Minimalwert bei der D1 mit 23,80 auf. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 23,37. In den T2 TSE Sequenzen sind zusammengenommen erhöhte Signalintensitätswerte bei der D4, D8 und D13 festzustellen. Die der T1 Sequenz zeigt die niedrigste Signalintensität, mit Werten zwischen 7,97 (D13) und 6,07 (D1). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz liegt bei 6,00 (siehe

Tabelle 27: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm).

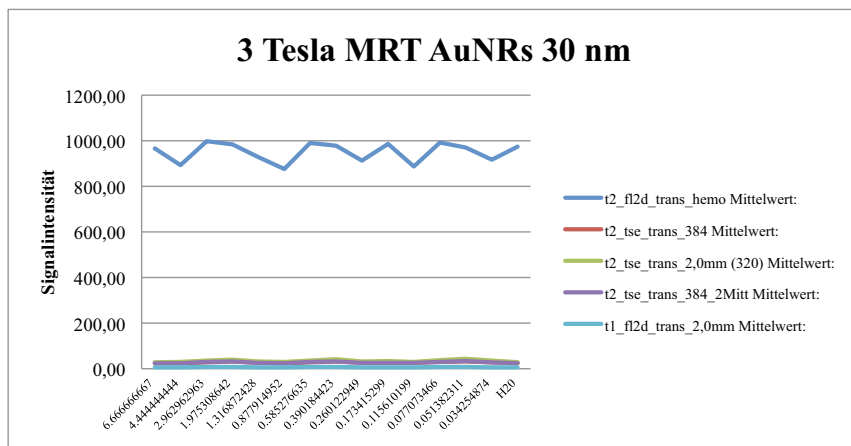


Abbildung 56: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

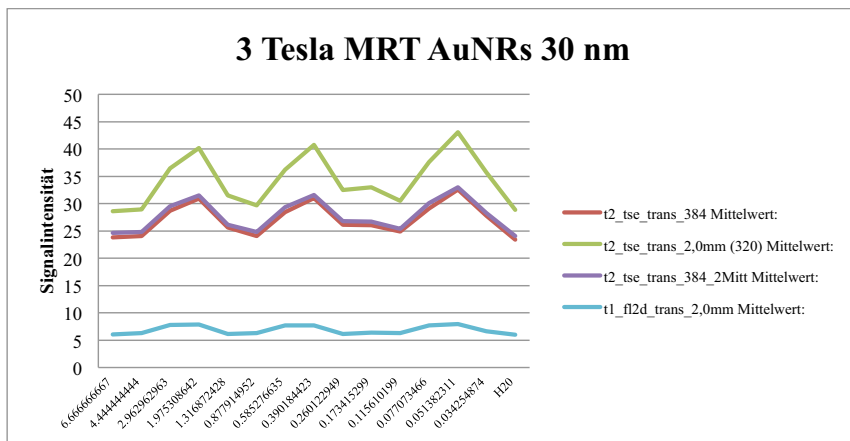


Abbildung 57: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die AuNRs 100 nm zeigen in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 58). Der höchste Wert ist bei der D14 mit 769,73 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 364,47 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 771,37. In der T1 Sequenz kann die zweithöchste Signalintensität ermittelt werden, mit Werten zwischen 1,43 bei der D10 und D11 und 0,63 bei der D8 (Abbildung 59). Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1,53. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen ist der höchste Signalintensitätswert bei der D9 mit 1,83 und der niedrigste bei der D1 mit 0,30 feststellbar. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 0,57. Hieraus ergibt sich, dass die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen die dritthöchste Signalintensität aufweist. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung zeigt die vierthöchste Signalintensität, mit einem Maximum von 1,43 bei der D13 und einem Minimum von 0,37 bei der D1. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 0,57. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die geringste Signalintensität auf. Der höchste Wert wird bei der D5 und D14 mit 1,30 und der niedrigste Wert bei der D3 und D7 mit 0,10 gemessen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 0,13. In den T2 TSE Sequenzen sind erhöhte Signalintensitätswerte bei der D5, D8 und D14

festzustellen (siehe Tabelle 28: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)).

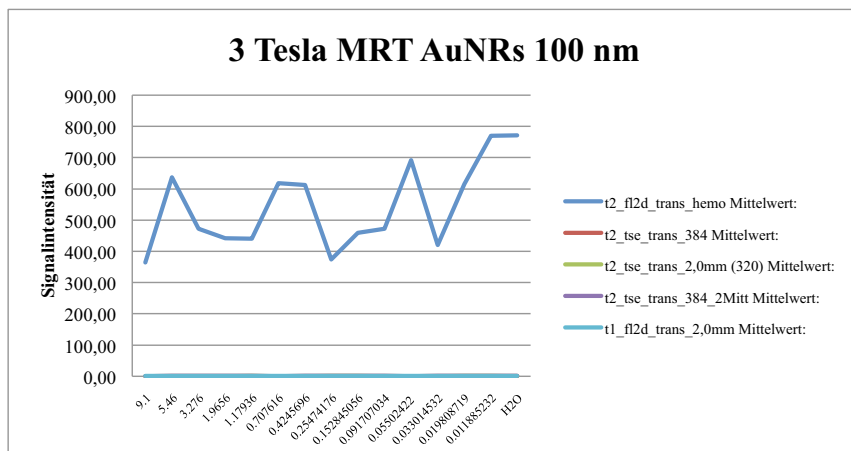


Abbildung 58: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

### 3 Tesla MRT AuNRs 100 nm

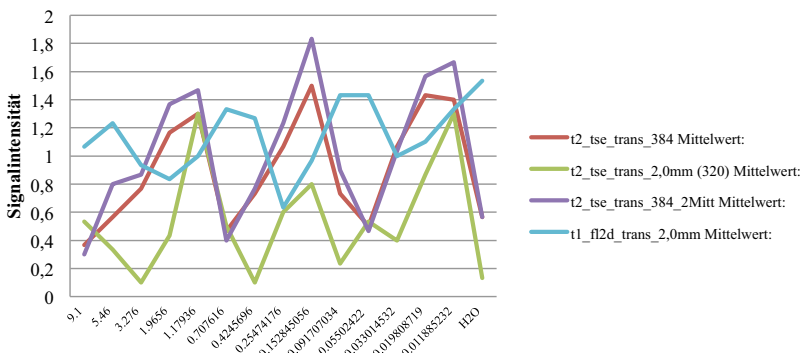


Abbildung 59: Darstellung des Signalverhaltens der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm zeigen in der T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität (Abbildung 60). Der höchste Wert ist bei der D12 mit 1541,37 und der niedrigste Wert bei der D1 mit 0,00 festzustellen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 1512,07. In der T1 Sequenz wird die zweithöchste Signalintensität erreicht (Abbildung 61). Die Werte liegen zwischen 105,57 bei der D7 und 8,23 bei der D1. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O ist 6,83. Die Signalintensität steigt kontinuierlich von der D1 bis zur D7 an und fällt dann ab der D8 bis zur D14 ab. In der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen ist der höchste Wert bei der D14 mit 15,57 und der niedrigste Wert bei der D1-D6 mit 0,00 zu eruieren. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O beträgt 5,23. Somit weist die T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittlungen die dritthöchste Signalintensität auf, gefolgt von der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung weist den Maximalwert bei der D14 mit 14,10 auf und den Minimalwert bei der D1-D6 mit 0,00. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O erreicht 3,83. Die T2 TSE 320 Sequenz weist die niedrigste Signalintensität auf. Der Höchstwert ist bei der D14 mit 10,23 und der Tiefstwert bei der D1-D7 mit 0,00 zu messen. Der Mittelwert des H<sub>2</sub>O dieser Sequenz

erreicht 1,83 (siehe Tabelle 29: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm)).

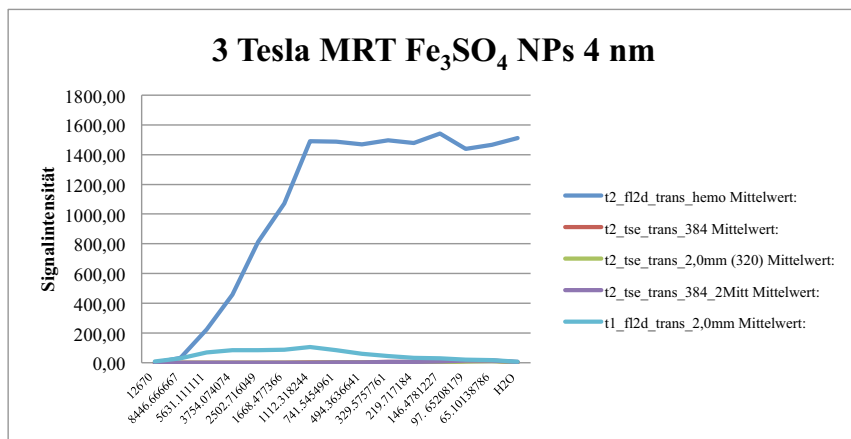


Abbildung 60: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm ( $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 Hemo Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional,  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs = Eisenoxidnanopartikel,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

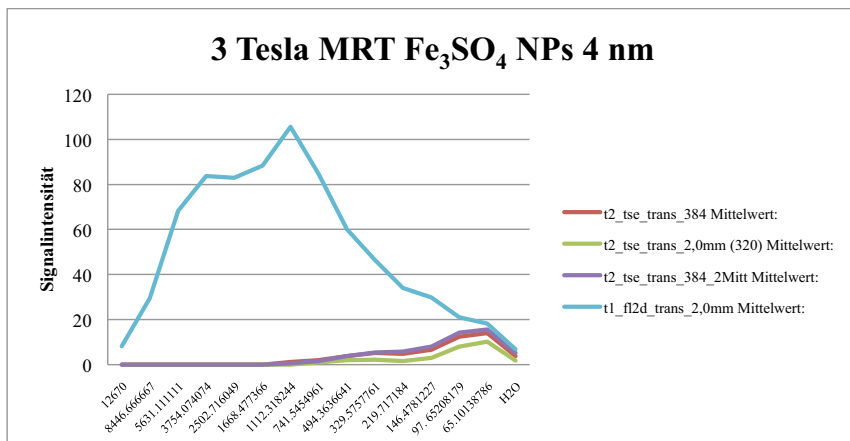


Abbildung 61: Darstellung des Signalverhaltens der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm) im 3 Tesla Magnetresonanztomografen. Die T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, T2 TSE 320 Sequenz, T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und T1 Sequenz werden als Grafen dargestellt. Um das Signalverhalten der genannten Sequenzen besser zu veranschaulichen, wird die T2 Hemo Sequenz nicht mit abgebildet. Auf der y-Achse wird die Signalintensität und auf der x-Achse die vierzehn Verdünnungsstufen inklusive der Negativprobe aus destilliertem Wasser aufgetragen.

2D = zweidimensional, Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Eisenoxidnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, MRT = Magnetresonanztomograf/ Magnetresonanztomografie, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

In der graphischen Auswertung zeigt sich, dass die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm die einzigen verwendbaren Nanopartikel im 3 Tesla MRT sind, da diese einen deutlichen Unterschied zu H<sub>2</sub>O zeigen (Abbildung 60 und 61).

Wie bereits beschrieben, ist Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> ein negatives Kontrastmittel. Hohe Konzentrationen zeigen eine Signalintensität von 0,00 (D1-D7), dies wird auch als sogenanntes *signal void* (Signalauslösung) bezeichnet. Ab der D2-D8, je nach T2 TSE Sequenz, steigt die Signalintensität an und fällt ab der D8-D14 wieder ab, jedoch zeigt H<sub>2</sub>O eine deutlich niedrigere Signalintensität.

Generell ist zu sagen, dass die T2 Hemo Sequenzen in allen Proben die höchste Signalintensität zeigt.

# **I. DISKUSSION**

## **11 Diskussion**

### **11.1 Allgemeines**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es sieben verschiedene Nanopartikel und drei weitere verschiedene Kontrastmittel in unterschiedlichen Konzentrationen, Größen, Ausgangsmaterialien in vierzehn Verdünnungsstufen zu untersuchen. Folglich soll ermittelt werden, welches Kontrastmittel eine zufriedenstellende Signalintensität in den jeweiligen Schnittbildverfahren, wie der Computertomografie und der Magnetresonanztomografie, liefert. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die niedrigen Konzentrationen der Nanopartikel gelegt, über die bisher keine Berichte vorliegen. Diese Nanopartikel könnten die Grundlage für eine Stammzellenmarkierung bieten, welche die Zellvitalität nicht oder nur in engen Grenzen beeinflusst. Außerdem steht bei allen Methoden die klinische Durchführbarkeit im Vordergrund.

### **11.2 Diskussion der Ergebnisse**

#### **11.2.1 Untersuchung im Computertomografen**

Die Ergebnisse der computertomografischen Untersuchung beweisen die Möglichkeit der Darstellung von Goldnanopartikeln (AuNPs) mit einer niedrigen Goldkonzentration im Bereich von mg Au/ ml (nM). Grundsätzlich zeigen Goldnanopartikel in der Computertomografie ein positives Kontrastverhalten, im Rahmen einer Kontrastverstärkung (Peng et al., 2000, Kim et al., 2007, Wang et al., 2011, Zhou et al., 2011). Dies kann auch mit Hilfe der hier vorgestellten Messungen bestätigt werden.

Aufgrund ihres Signalverhaltens sind die AuNPs 25 nm ( $p < 0,0001$ ), AuNPs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) und AuNRs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) bzw. die Kontrastmittel H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ), Iohexol 300 ( $p < 0,0001$ ) und BaSO<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ) laut den vorliegenden Messungen für die computertomografische Untersuchung geeignet und die Ergebnisse sind hoch signifikant.

Bei den AuNPs 25 nm der ersten Probe, AuNPs 100 nm und AuNRs 100 nm zeigt die Body Helical Sequenz die höchste Signalintensität, gefolgt von der Wrist Sequenz. Die zweite Probe der AuNPs 25 nm weist die höchsten Signalintensitäten in der Body Nativ Sequenz auf, gefolgt von der Body Helical Sequenz. Somit können für die weiteren Studien die Body



Helical Sequenz, die Wrist Sequenz und die Body Nativ Sequenz empfohlen werden. Die Recon Sequenz weist insgesamt die geringsten Signalintensitäten auf.

Mit Hilfe des Konfidenzintervall ( $2 \times \text{SD H}_2\text{O} + 2 \times \text{SD je Verdünnung (D1-D14)} + \text{Mittelwert H}_2\text{O}$ ) wird der statistisch signifikante Unterschied der einzelnen Verdünnungsstufen in den jeweiligen Sequenzen zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$  berechnet. Für die erste Probe der AuNPs 25 nm sollten in der Body Helical Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D6, in der Wrist Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D6, in der Body Nativ Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D4 und in der Recon Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D5 verwendet werden.

Bei der zweiten Probe der AuNPs 25 nm zeigt sich eine ähnliche Verwendbarkeit der einzelnen Verdünnungsstufen. In der Body Helical Sequenz können Verdünnungsstufen von D1-D6 genutzt werden. In der Body Nativ Sequenz können Verdünnungsstufen von D1-D6, D8, D10-D11, in der Wrist Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D6 und in der Recon Sequenz die Verdünnungsstufen D1-D4, D6-D7, D14 untersucht werden. In einer Studie von Iranpour und Mitarbeitern (2018) nimmt die Röntgenabsorption der hergestellten AuNPs 25 nm mit zunehmender Konzentration zu. Bei ähnlichen Konzentrationen sind die Röntgenintensitäten der hergestellten AuNPs höher, als die von einem konventionellen Kontrastmittel auf Jodbasis (Visipaque).

Die AuNPs 100 nm weisen eine deutlich kleinere Spanne in den einzelnen Verdünnungsstufen auf. Für die Body Helical Sequenz sollten Verdünnungsstufen von D1-D4 und D9-D10, in der Wrist Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D3, in der Body Nativ Sequenz nur die erste Verdünnungsstufe (D1) und in der Recon Sequenz die erste (D1) und dritte (D3) Verdünnungsstufe verwendet werden.

Für die AuNRs 100 nm sollten in der Body Helical Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D10 und D12, in der Wrist Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D5, in der Body Nativ Sequenz Verdünnungsstufen von D1-D5, sowie D14 und in der Recon Sequenz D1-D5 und D14 Anwendung finden.

Bei der Untersuchung der ersten und zweiten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  können alle Verdünnungsstufen (D1-D14) in allen Sequenzen genutzt werden.

In der Untersuchung von Iohexol 300 scheinen in der Body Nativ Sequenz, der Wrist Sequenz und der Recon Sequenz alle Verdünnungsstufen (D1-D14) geeignet zu sein. In der Body Helical Sequenz empfiehlt sich die D1-D13 zu verwenden. Angesichts der Tatsache, dass Gold viel dichter ist als molekulares Jod, verursachen Goldnanopartikel bei gleicher Dichte und Konzentration eine viel höhere Abschwächung eines Röntgenstrahls als Iod-

basierte Kontrastmittel (Jackson et al., 2010). In unserer Studie werden zwar nicht die gleichen Konzentrationen für Goldnanopartikel und Iohexol 300 Kontrastmittel (Accupaque 300) verwendet, aber ein Vergleich der Signalintensitätswerte unter Berücksichtigung der Konzentration bestätigt die These von Jackson und Mitarbeitern (2010). In zwei veröffentlichten Studien wird der Zusammenhang zwischen der Funktionalität und der Dimensionen der Goldnanopartikel untersucht. Es wird festgestellt, dass bei gleicher Konzentration, der Durchmesser der Goldnanopartikel kleiner ist, aber eine größere Abschwächung auf den Röntgenstrahl hat. Wenn die Größe auf unter 40 nm abnimmt, erzeugen die Goldnanopartikel eine bessere Bildqualität als das kommerziell erhältliche CT-Kontrastmittel Omnipaque bei gleicher Konzentration (Xu et al., 2008, Wang et al., 2010). Huo und Mitarbeiter (2014) berichten, dass Goldnanopartikel eine signifikante Kontrastfähigkeit im Vergleich zu den kommerziell verwendeten Jod-basierten CT-Kontrastmitteln aufweisen. Die erhöhte Fähigkeit zur Abschwächung von Röntgenstrahlen durch Goldnanopartikel kann ihrem Verhältnis von Oberfläche zu Volumen zugeschrieben werden.

Die Untersuchung von BaSO<sub>4</sub> zeigt, dass alle Verdünnungsstufen (D1-D14) in allen Sequenzen angewendet werden können. In einer Studie werden BaSO<sub>4</sub>-beladene multimodale Bildgebungsphantome verwendet und ihr Kontrastverhalten untersucht. Dabei zeigt sich, dass BaSO<sub>4</sub> Röntgenstrahlen abschwächt und einen deutlichen Kontrast zum biologischen Gewebe aufweist (Litt and Brody, 2001).

Außerdem ist noch anzuführen, dass in der Recon Sequenz die Signalintensität von H<sub>2</sub>O nahe 0 HE ist. Hier erreicht die Signalintensität von H<sub>2</sub>O Werte zwischen -18,40 HE bis 15,00 HE. In den anderen ausgewerteten Sequenzen liegen die gemessenen Werte für H<sub>2</sub>O deutlich höher mit Maximalwerten von bis zu 207,10 HE. Dies kann zum einen durch Abweichungen des Röhrenstroms der Röntgenröhre erklärt werden oder durch die Mittelungen von Schwächungskoeffizienten eines Voxels (Cann, 1988). Außerdem können Aufhärungsartefakte durch eine erhöhte Absorptionsfraktion von niederenergetischen Röntgenquanten innerhalb der untersuchten Probe zu einer Ungenauigkeit der Messungen bei der Berechnung des standardisierten Schwächungskoeffizienten führen (Samii et al., 2002). Äußere Einflüsse, wie die Raumtemperatur oder die Luftfeuchtigkeit, können zudem Einfluss auf die Messergebnisse haben (Kalender, 2006).

Laut statistischer Analyse sind die AuNPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ) zwar hoch signifikant, die Berechnung des Konfidenzintervall zeigt jedoch, dass der Signalunterschied der Nanopartikel im Verhältnis zur Negativprobe H<sub>2</sub>O nur marginal ist. Je Sequenz stehen maximal ein bis

zwei Verdünnungsstufen für die Untersuchung zur Verfügung. Aus diesem Grund können die AuNPs 4 nm für die computertomografische Untersuchung nach den vorliegenden Ergebnissen nicht verwendet werden. Yu und Mitarbeiter (2016) zeigen, dass AuNPs mit einer Größe von 4-5 nm eine deutliche Abschwächung der Röntgenstrahlen im CT haben und einen stärkeren Kontrast im Vergleich zu Iohexol bei gleicher Konzentration aufweisen (Yu et al., 2016).

Die AuNPs 45 nm ( $p = 0,0054$ ), AuNRs 30 nm ( $p = 0,9106$ ) und  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm ( $p = 0,1339$ ) sind ungeeignet für die CT-Untersuchung, da sie keine statistische Signifikanz aufweisen und die Signalintensität ein annähernd gleichbleibendes Niveau hat und nur einen unwesentlichen Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$  zeigt.

Einige Forschungsgruppen befassen sich schon seit längerer Zeit mit der Komplexität der Goldnanopartikel. Dendrimere, z. B. sind eine Klasse von hoch verzweigten, monodispersierten, synthetischen Makromolekülen mit wohldefinierter Architektur und einzigartigen physikochemischen Eigenschaften. Diese Dendrimere können als Vorlage oder Stabilisatoren zur Erzeugung von Dendrimer-beschichteten Goldnanopartikeln verwendet werden (Taton et al., 2007, Hirao and Yoo, 2010). Es wird gezeigt, dass acetylierte oder PEGylierte Dendrimere eingeschlossene AuNPs (DEN-AuNPs) eine viel höhere Abschwächung der Röntgenstrahlen aufweisen, als die kleinmolekularen Jod-basierten CT-Kontrastmittel (z. B. Omnipaque) (Peng et al., 2000, Wang et al., 2011). Wang und Mitarbeiter (2011) beschreiben die Abschwächung von Röntgenstrahlen durch DEN-AuNPs. Im Xenotransplantat-Tumormodell können sowohl nach intratumoraler als auch nach intraperitonealer Verabreichung die DEN-AuNPs mittels CT verfolgt werden. Die DEN-AuNPs werden überwiegend von den Lysosomen der Zellen aufgenommen und sind im Konzentrationsbereich von 0-3000 nM nicht zytotoxisch (Wang et al., 2011). Zhao und Mitarbeiter (2015) berichten über eine konzentrationsabhängige Zunahme der Hounsfield Einheiten (HE) in Eisen/ Gold-Nanoclustern. Hemalatha und Mitarbeiter (2018) reflektieren in CT-Aufnahmen die Stärke der Röntgenstrahldämpfung eines Eisenoxid/ Gold-Hybrid-Nanopartikels und diese nimmt dosisabhängig zu. Es wird auch über zielgerichtete AuNPs berichtet, die den Nachweis von Tumorzellen auf zellulärer und molekularer Ebene mit Hilfe der klinischen Standard-CT ermöglicht. Die AuNPs zielen selektiv und sensitiv auf tumorselektive Antigene ab und induzieren einen deutlichen Kontrast in der CT (Popovtzer et al., 2008). Somit lässt sich folgern, dass in naher Zukunft nicht nur Nanopartikel selbst, sondern auch ihre Hybridverbindungen im medizinisch-klinischen Alltag zur Verfügung stehen und bald die kommerziellen Kontrastmittel ablösen könnten.

Ungeachtet dessen steht an erster Stelle die Biokompatibilität der AuNPs. Wen und Mitarbeiter (2013) zeigen in Ihrer Studie, dass eine Goldkonzentration von bis zu 50  $\mu\text{M}$  nicht zytotoxisch wirkt, jedoch eine Goldkonzentration von 100  $\mu\text{M}$  eine bemerkenswerte Zytotoxizität aufweist. Es gibt Untersuchungen die zeigen, dass Größe und Form der AuNPs auch deren Toxizität bestimmen. Zum Beispiel wird eine Reihe von phosphatfunktionalisierten AuNPs mit Durchmessern von 0,8 bis 15 nm untersucht. Dabei wird gezeigt, dass Partikel mit einem Durchmesser von 1,4 nm toxisch sind, während Partikel mit einem Durchmesser von 15 nm nicht toxisch sind, selbst bei bis zu 100-fach höheren Konzentrationen (Pan et al., 2007, Pan et al., 2009). Die Partikel mit einem Durchmesser von 1,4 nm lösen in den Zellen eine Apoptose aus. Interessanterweise zeigt keines der Teilchen mit einem Durchmesser von 1,2 oder 1,8 nm den gleichen Effekt (Pan et al., 2009).

## **11.2.2 Untersuchung im Magnetresonanztomografen**

### **11.2.2.1 Untersuchung im 1 Tesla Magnetresonanztomografen**

Die magnetische Suszeptibilität beschreibt die Magnetisierbarkeit einer Substanz im magnetischen Feld. Diese bildet die Basis des Kontrastes in der MRT und darauf beruht das Kontrastverhalten der Nanopartikel und der Kontrastmittel. Es können diamagnetische (z. B. Wasser), paramagnetische (z. B. Sauerstoff), ferromagnetische (z. B. Eisen) und superparamagnetische (z. B. sehr kleine Teilchen eines ferromagnetischen Materials,  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs  $\sim 5\text{-}20$  nm) Substanzen unterschieden werden (Kim et al., 2006). Die Anzahl der unpaaren elektrisch geladenen Teilchen, also die Elektronen, sind maßgeblich für die Suszeptibilität (Gomori and Grossman, 1988). Durch die Bewegung der Protonen und Elektronen im Raum verursachen diese ein magnetisches Feld. Bei Stoffen, die eine gerade Anzahl von Elektronen mit vollständigen Elektronengruppen besitzen, heben sich die entgegengesetzten antiparallelen Spins der Elektronenpaare auf. Die magnetische Suszeptibilität ist negativ. Somit sind die diamagnetischen Stoffe als Kontrastmittel für die MRT-Untersuchung ungeeignet (Bushberg, 2002, Reiser and Semmler, 2002, Edelmann, 2006). In der MRT gibt es zwei große Gruppen von Kontrastmitteln. Die Positivkontrastmittel verkürzen hauptsächlich die T1-Relaxationszeit und steigern das T1-Resonanzsignal. Ein Beispiel hierfür sind Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis. Die Negativkontrastmittel verringern die T2-Relaxationszeit und reduzieren das T2-Signal. Eisenoxid ist ein Beispiel für ein T2-Kontrastmittel (Negativkontrastmittel). Insgesamt

weisen alle Kontrastmittel einen T1- sowie einen T2-Effekt auf, wobei ein Effekt überwiegt (Chambon et al., 1993, Edelmann, 2006).

Laut statistischer Auswertung sind in der 1 Tesla MRT-Untersuchung alle Nanopartikel und Kontrastmittel hoch signifikant aufgrund ihres Signalverhaltens und der Differenz zu H<sub>2</sub>O ( $p < 0,0001$ ). Mit Hilfe des Konfidenzintervall ( $2 \times \text{SD H}_2\text{O} + 2 \times \text{SD je Verdünnung (D1-D14)} + \text{Mittelwert H}_2\text{O}$ ) wird der statistisch signifikante Unterschied der einzelnen Verdünnungsstufen in den jeweiligen Sequenzen zur Negativprobe H<sub>2</sub>O errechnet. Grundlegend weisen alle Nanopartikel und Kontrastmittel die höchste Signalintensität in der T1 TSE Sequenz auf. Bezieht man den Konfidenzintervall in die statische Auswertung mit ein ist folgendes festzustellen. In der Untersuchung der ersten Probe der H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> können in der T1 TSE Sequenz die D1-D9 verwendet werden. In der PD TSE Sequenz dient nur die erste Verdünnungsstufe (D1) der Untersuchung. In der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten ist es möglich die D1-D3 zu untersuchen. In der T2W TSE empfiehlt sich die D3 sowie D5 und bei der T2 TSE Sequenz die D1-D2 zu verwenden. Bei der T2 3D FFE Sequenz und der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe H<sub>2</sub>O. Demzufolge könnte die H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> Verfolgung in markierten Stammzellen im 1 Tesla MRT mit Hilfe der T1 TSE Sequenz und der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten gewährleistet werden.

In der Untersuchung der AuNPs 4 nm zeigt sich, dass in der T1 TSE Sequenz nur die fünfte Verdünnungsstufe (D5) zur Untersuchung verwendet werden kann. Selbiges ist in der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten und T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten festzustellen. Bei der T2 3D FFE Sequenz, der PD TSE Sequenz, der T2W TSE Sequenz und der T2 TSE Sequenz zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe H<sub>2</sub>O. Folglich sind die AuNPs 4 nm in diesen Konzentrationsstufen nicht für die Untersuchung im 1 Tesla MRT geeignet. In einer Studie von Zhou und Mitarbeitern (2018) werden multifunktionelle Polyethylenimin-eingeschlossene AuNPs 3 nm, die mit Gadolinium beladen sind, im MRT untersucht. In den durchgeführten T1-gewichteten Sequenzen zeigt sich eine deutliche Signalverstärkung.

Für die erste Probe der AuNPs 25 nm können in der T1 TSE Sequenz die D5 und D14 für die Untersuchung herangezogen werden. Bei der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten und mit 60 Schichten sollte ausnahmslos die fünfte Verdünnungsstufe (D5) untersucht werden. Bei der T2 3D FFE Sequenz, der PD TSE Sequenz, der T2W TSE Sequenz und der T2 TSE Sequenz zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe H<sub>2</sub>O. Die zweite Probe der AuNPs 25 nm weist ein ähnliches Signalverhalten auf. In der T2 3D FFE

Sequenz dient nur die fünfte Verdünnungsstufe (D5) der Untersuchung. In der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten ist es möglich die D1 und D14 zu untersuchen. Bei der T1 TSE Sequenz, der PD TSE Sequenz, der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten, der T2W TSE Sequenz und der T2 TSE Sequenz zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Somit ist die erste und zweite Probe der AuNPs 25 nm in diesen Konzentrationsstufen nicht für die Untersuchung im 1 Tesla MRT geeignet.

Bei der Untersuchung der AuNPs 45 nm zeigt die T1 TSE Sequenz im 1 Tesla MRT die höchsten Signalwerte und den größten Unterschiede zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ , wobei  $\text{H}_2\text{O}$  immer niedrigere Signalwerte als die Nanopartikel aufweist. Die zweithöchsten Signalwerte sind in der T2 3D FFE Sequenz zu eruieren. Wie in der T1 TSE Sequenz zeigt sich auch hier ein deutlicher Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$ . Ähnliche Signalwerte und Unterschiede im Signalverhalten zu  $\text{H}_2\text{O}$  weist die T2 TSE Sequenz und die PD TSE Sequenz auf. Für die T1 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz, T2 TSE Sequenz und die PD TSE Sequenz können alle Verdünnungen (D1-D14) der Nanopartikel genutzt werden. In der T2W TSE Sequenz, sowie der T2 FFE Sequenz mit 17 und 60 Schichten ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$  feststellbar. Daraus ergibt sich, dass diese Sequenzen für die AuNPs 45 nm in der 1 Tesla MRT-Untersuchung ungeeignet sind. Folglich sollte ein Standardprotokoll für die Goldnanopartikelverfolgung in markierten Stammzellen im 1 Tesla MRT die T1 TSE Sequenz, T2 3D FFE Sequenz, T2 TSE Sequenz und PD TSE Sequenz beinhalten.

Die Untersuchung der AuNPs 100 nm ergibt in der T1 TSE Sequenz, dass die fünfte Verdünnung (D5) und in der PD TSE Sequenz die fünfte und neunte Verdünnungsstufe (D5, D9) verwendet werden könnten. Bei der T2 3D FFE Sequenz, der T2 FFE Sequenz mit 17 und 60 Schichten, der T2W TSE Sequenz und der T2 TSE Sequenz zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Demnach sind die AuNPs 100 nm in diesen Konzentrationsstufen nicht für die Untersuchung im 1 Tesla MRT geeignet.

In der Untersuchung von Iohexol 300 zeigt sich, dass in der T1 TSE Sequenz die D10-D11, in der T2 3D FFE Sequenz die D5, in der T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten die D1 und in der T2 TSE Sequenz die D10 Anwendung finden könnten. Bei der PD TSE Sequenz, der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten und der T2W TSE Sequenz zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Demnach ist Iohexol 300 in diesen Konzentrationsstufen für die Untersuchung im 1 Tesla MRT ungeeignet.

Bei den AuNRs 30 nm und den AuNRs 100 nm zeigt sich in keiner Verdünnungsstufe und Sequenz ein deutlicher Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Demnach sind die AuNRs 30 nm

und die AuNRs 100 nm in diesen Konzentrationsstufen nicht für die Untersuchung im 1 Tesla MRT geeignet.

In der Untersuchung der  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm muss das Signalverhalten der Nanopartikel zu  $\text{H}_2\text{O}$  etwas differenzierter betrachtet werden. Das Eisenoxid zeigt einen negativen Kontrast, was bedeutet, dass hohe Konzentrationen einen Signalwert (Kontrastausslösung) von maximal 0,00 erreichen und mit abnehmender Konzentration der Signalwert zuerst kontinuierlich ansteigt und dann wieder abfällt (Hermann, 1998). In der T1 TSE Sequenz werden die höchsten Signalwerte gemessen. Es können die D1-D5 und D7-D14 verwendet werden. In der T2 FFE Sequenz mit 17 Schichten und T2 FFE Sequenz mit 60 Schichten ist es möglich die D1-D5 zu untersuchen. Größeren Spielraum bietet die T2W TSE Sequenz, hier empfiehlt sich die D1-D7 und die D14 und bei der T2 TSE Sequenz, die D1-D6 und D10-D14 zu verwenden. Bei der T2 3D FFE Sequenz ist es möglich die D1-D3 und D6-D9 zu untersuchen. In der PD TSE Sequenz könnten die D1-D3 und D9-D14 untersucht werden. Demzufolge können in einem Standardprotokoll für die Eisenoxidnanopartikelverfolgung in markierten Stammzellen im 1 Tesla MRT alle Sequenzen Verwendung finden. Jedoch wäre es sinnvoll nur eine T2-gewichtete Sequenz in das Standardprotokoll aufzunehmen, da der Signalunterschied innerhalb der T2-gewichteten Sequenzen geringfügig ist. In einer Studie von Kim und Mitarbeitern (2011) zeigen die erzeugten Eisenoxidnanopartikel 3 nm eine gute Biokompatibilität und eine hohe  $r_1$ -Relaxivität. Diese Eisenoxidnanopartikel 3 nm weisen in den T1-gewichteten Sequenzen einen hohen Kontrast auf und können für die hochauflösende MRT-Bildgebung des Blutpools verwendet werden (Kim et al., 2011). Saharkhiz und Mitarbeiter (2014) beschreiben die Signalintensität von Carboxydextran-beschichteten Eisenoxidnanopartikeln mit einer Größe von 20 nm und unterschiedlichen Konzentrationen im 1,5 Tesla MRT unter Verwendung von Inversion Recovery Sequenzen. Durch die Inversion Recovery Sequenz wird eine verbesserte Signalintensität und Auflösung erzeugt, vor allem im Zusammenhang mit USPIOs. Eine Forschungsgruppe um Chambon (1993) weist ein magnetisches Suszeptibilitätsphänomen in vivo nach, dass durch Strömungsmechanismen verursacht wird. Die magnetische Suszeptibilität wird durch die Bewegung magnetischer Teilchen im Feld in verschiedenen Richtungen erzeugt ausgehend von der Phasenkodierung. Die Wahrscheinlichkeit eines Suszeptibilitätsartefakts kann durch die Verwendung einer kleineren Echozeit verringert werden.

### 11.2.2.2 Untersuchung im 3 Tesla Magnetresonanztomografen

Der 3 Tesla MRT ist die nächste höhere Entwicklungsstufe im Vergleich zum 1 und 1,5 Tesla MRT. Die longitudinale Magnetisierung verhält sich linear zur Feldstärke, aufgrund dessen sollte sich das Signal-Rausch-Verhältnis bei 3 Tesla im Vergleich zu 1 Tesla theoretisch verdreifachen, wenn die anderen Parameter gleich bleiben (Collins and Smith, 2001, Gold et al., 2004). Das höhere Signal-Rausch-Verhältnis verbessert die Bildauflösung und verkürzt die Akquisitionszeit (Takahashi et al., 2003, Gold et al., 2004). Der 3 Tesla MRT macht es möglich mit dünneren Schichten zu arbeiten und somit kann eine bessere räumliche Auflösung, als im 1 Tesla MRT erzeugt werden. Dies ist von großem Nutzen bei der Darstellung von sehr kleinen anatomischen Strukturen. Eine schnellere Bilderzeugung kann Bewegungsartefakte während der Untersuchung verringern und die reduzierte Untersuchungszeit ermöglicht mehr Untersuchungen pro Zeiteinheit (Gold et al., 2004). In einigen Studien wird aufgeführt, dass sich die T1-Relaxationszeit bei steigender Feldstärke verlängert. Im Gegenzug bleibt die T2-Relaxationszeit gleich oder wird geringfügig verkürzt (Düewell et al., 1995, Takahashi et al., 2003, Gold et al., 2004). Die  $r_1$ -Relaxivität der Kontrastmittel ist bei einem 3 Tesla MRT niedriger als bei einem 1,5 Tesla MRT. Dies wird jedoch durch das Signal-Rausch-Verhältnis und durch die bessere Unterdrückung des Hintergrundgewebes durch die verlängerten T1-Zeiten des Hintergrundgewebes mehr als kompensiert, sodass insgesamt bei einem 3 Tesla MRT die Effektivität der Kontrastmittel erhöht wird (Hagberg and Scheffler, 2013, Michaely et al., 2014). Insgesamt ist der 3 Tesla MRT anfälliger für Bildartefakte, dies kann aber durch zahlreiche Änderungen in den Einstellungen kompensiert werden (Dietrich et al., 2008).

Unsere Untersuchungen im 3 Tesla MRT ergeben, dass die  $\text{HAuCl}_4$  ( $p < 0,0001$ ) und die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ) für dieses Schnittbildverfahren geeignet sind. Mit Hilfe des Konfidenzintervall ( $2 \times \text{SD H}_2\text{O} + 2 \times \text{SD je Verdünnung (D1-D14)} + \text{Mittelwert H}_2\text{O}$ ) wird der statistisch signifikante Unterschied der einzelnen Verdünnungsstufen in den jeweiligen Sequenzen zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$  errechnet.

Bei der Untersuchung der ersten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  zeigt die T2 Hemo Sequenz im 3 Tesla MRT die höchsten Signalwerte und den größten Unterschiede zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Dies ist ungewöhnlich, kann aber durch Magnetfeldinhomogenitäten, die durch die T2\* (T2 Hemo) Relaxationszeit charakterisiert wird, erklärt werden. Die Signalintensität steigt aufgrund der Magnetfeldinhomogenitäten an. Die zweithöchsten Signalwerte sind in der T1 Sequenz zu eruieren, gefolgt von den T2 TSE Sequenzen. In der T2 TSE 384 Sequenz mit einer



Mittelung und in der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen kann die erste bis siebte (D1-D7) und die vierzehnte (D14) Verdünnungsstufe Verwendung finden, wobei die Mittelungen in den Sequenzen keinen Unterschied in der Signalintensität der  $\text{HAuCl}_4$  verursachen. In der T1 Sequenz könnten folgende Verdünnungsstufen untersucht werden, die D1-D4, D6-D9, D11-D12 und D14. In der T2 TSE 320 Sequenz könnte die D1-D5 und die D14 genutzt werden. Die T2 Hemo Sequenz zeigt einen signifikanten Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$  bei der D1 und D2.

Die Untersuchung der zweiten Probe der  $\text{HAuCl}_4$  ergibt, dass in der T1 Sequenz alle Verdünnungsstufen (D1-D14) einen signifikanten Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$  aufweisen. In zwei Studien wird ein T1-basiertes Kontrastmittelverhalten von Gadolinium ( $\text{Gd(III)}$ ) nachgewiesen (Swanson et al., 2008, Yang et al., 2011). In der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung, in der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen und in der T2 TSE 320 Sequenz scheinen die D1-D2 und die D7-D14 geeignet zu sein. In der T2 Hemo Sequenz lässt sich kein statistisch signifikanter Signalunterschied der Verdünnungen (D1-D14) zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$  nachvollziehen. Resultierend aus unseren Untersuchungen sollte die T1 Sequenz, die T2 TSE 384 Sequenz mit einer oder zwei Mittelungen und die T2 TSE 320 Sequenz in einem Standardprotokoll zur Verfolgung von  $\text{HAuCl}_4$  in markierten Stammzellen im 3 Tesla MRT beinhaltet sein.

Ebenso wie in der Untersuchung im 1 Tesla MRT zeigen die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm einen negativen Kontrast im 3 Tesla MRT was bedeutet das hohe Konzentrationen einen Signalwert (Signalauslösung) von maximal 0,00 erreichen. In der T2 TSE 320 Sequenz kann die D1-D7 und D13-D14 genutzt werden. In der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung und in der T2 TSE 384 Sequenz mit zwei Mittelungen könnten folgende Verdünnungsstufen genutzt werden, D1-D6 und D12-14, wobei die Mittelungen in den Sequenzen keinen Unterschied in der Signalintensität der  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm verursachen. Bei der T2 TSE 384 Sequenz mit einer Mittelung steht zusätzlich noch die D10 zur Verfügung. In der T1 Sequenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Signalunterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$  von der zweiten bis zur vierzehnten Verdünnungsstufe (D2-D14). Die T2 Hemo Sequenz zeigt einen deutlichen Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$  nur in der ersten Verdünnungsstufe (D1). Demzufolge kann ein Standardprotokoll für die Eisenoxidnanopartikelverfolgung in markierten Stammzellen im 3 Tesla MRT die T1 Sequenz, die T2 TSE 320 Sequenz und die T2 TSE 384 Sequenz mit einer oder zwei Mittelungen enthalten.

Die AuNPs 4 nm ( $p = 0,5385$ ), die erste Probe der AuNPs 25 nm ( $p = 0,0129$ ), die zweite Probe der AuNPs 25 nm ( $p = 1,0000$ ), die AuNPs 45 nm ( $p = 1,0000$ ), die AuNPs 100 nm

( $p = 0,9998$ ), das Iohexol 300 ( $p = 0,9997$ ), das  $\text{BaSO}_4$  ( $p = 0,9999$ ), die AuNRs 30 nm ( $p = 0,9990$ ) und die AuNRs 100 nm ( $p = 0,7695$ ) sind ungeeignet für die 3 Tesla MRT-Untersuchung, da sie keine statistische Signifikanz aufweisen, die Signalintensität ein heterogenes Niveau zeigt und nur einen unwesentlichen Unterschied zu  $\text{H}_2\text{O}$ .

Laut Küstermann und Mitarbeiter (2008) eignet sich die T2 FFE Sequenz (hier auch als T2 Hemo bezeichnet) am besten zur Darstellung der mit Eisenpartikeln markierten Zellen im Agarphantom. Mit Hilfe der T2 FFE Sequenz können humane Stammzellen die mit superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln markiert werden in vitro im 3 Tesla MRT dargestellt und quantifiziert werden (Ittrich et al., 2007).

Unsere Messungen ergeben, dass im 1 Tesla MRT die T2W TSE Sequenz und T2 TSE Sequenz die niedrigsten Signalintensitätswerte im Mittel aufweisen. Dies steht im Einklang mit dem erwarteten Signalverhalten der  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm, da hohe Konzentrationen einen Signalwert von maximal 0,00 erreichen können. Die T1 Sequenz erzeugt in unseren Untersuchungen die höchste Signalintensität und somit im Umkehrschluss den geringsten Kontrast zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$ . Die T2 FFE Sequenzen weisen Signalintensitätswerte zwischen der T2 TSE Sequenz und der T1 Sequenz auf.

Unsere Untersuchungen ergeben, dass im 3 Tesla MRT, wie auch bereits im 1 Tesla MRT, die T2 TSE Sequenzen im Mittel die niedrigsten Signalintensitätswerte aufweisen. Die T1 Sequenz erzeugt in unseren Untersuchungen die zweihöchste Signalintensität und mit deutlichem Abstand zeigt die T2 Hemo Sequenz die höchste Signalintensität.

Der T1-Effekt der Eisenoxidnanopartikel tritt bei niedrigen Konzentrationen auf. Dieses Merkmal wird für die Untersuchung von Herz- und Blutgefäßen sowie Gewebepfusionsstudien verwendet (Loubeyre et al., 1997, Stephen et al., 2011). Der T1-Effekt wird mit T1-gewichteten Bildern verbessert und führt zu einer hohen Signalintensität, während der negative Kontrast der Eisenoxidnanopartikel in T2-gewichteten Bildern verbessert wird und niedrige Signalintensitäten und Artefakte durch Blut, Luft und Partialvolumenartefakte erzeugt (Saharkhiz et al., 2014).

Bei den Untersuchungen im 3 Tesla MRT weist die T2 FEE Sequenz (hier auch als T2 Hemo bezeichnet), wie bereits von Küstermann und Mitarbeitern (2008) beschrieben, die höchste Signalintensität auf. In unserer Untersuchung zeigen die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm nur einen statistisch signifikanten Unterschied zur Negativprobe  $\text{H}_2\text{O}$  in der ersten Verdünnungsstufe (D1). Die T1 Sequenz (D2-D14), die T2 TSE 320 Sequenz (D1-D7, D13-D14) und die T2 TSE 384 Sequenz mit einer (D1-D6, D10, D12-D14) oder zwei Mittelungen (D1-D6, D12-D14) bieten hier weitaus größeren Spielraum in den unterschiedlichen Verdünnungsstufen.

In einer Studie von Narayanan und Mitarbeiter (2012) wird eine konzentrationsabhängige Abnahme der Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen eines Magnetit/ Gold-Nanohybrid-Kontrastmittels und damit ein negativer Kontrast beobachtet, welcher das Potenzial als MRT-Kontrastmittel beweist. Ähnlich Beobachtungen machen Hemalatha und Mitarbeiter (2018) mit einem Eisenoxid/ Gold-Hybrid-Nanopartikel.

Es gibt einige Studien zur Stammzellenmarkierung mit einer großen Spanne an verwendeten Eisenkonzentrationen. Nach Frank und Mitarbeiter (2003) ist die Markierung mit 319,2 µg/ml Fe ohne jeglichen Einfluss auf die Proliferation und die Überlebenszeit der Zellen. Stammzellen die mit 25 µg/ml Fe markiert werden bleiben in ihrer adipogenen, wie auch der osteogenen Differenzierung unbeeinflusst (Arbab et al., 2004, Bulte et al., 2004, Kostura et al., 2004). Die chondrogene Differenzierung der Stammzellen wird jedoch schon bei einer Konzentration von 12,5 µg/ml Fe eingeschränkt. Soenen und Mitarbeiter (2010) zeigen das 400 mg/ml Fe keinen negativen Einfluss auf das Zytoskelett markierter Zellen haben, jedoch 600 mg/ml Fe die Zellausbreitung geringgradig beeinflusst. In der Studie von Kolecka und Mitarbeitern (2014) werden kanine Stammzellen mit 448 µg/ml Fe markiert, dies hat zur Folge das die chondrogene Differenzierung negativ beeinflusst wird.

In der vorliegenden Arbeit werden deutlich niedrigere Konzentrationen an Eisenoxid verwendet, als in den zuvor aufgeführten Untersuchungen. Die Konzentrationen an Eisenoxid liegen im ng/L Bereich und weisen außerdem deutliche Signalintensitäten in der magnetresonanztomografischen Untersuchung auf. Das heißt, dass die Stammzellen mit einer geringeren Konzentration an Eisenoxid markiert werden könnten und sich die negative Beeinflussung der Zellen mit den hier zum Einsatz gebrachten Nanopartikeln reduzieren würde.

### **11.3 Fehlerquellen und Verbesserung der Methodik**

In der vorliegenden Arbeit werden Nanopartikel und Kontrastmittel mit unterschiedlichen Konzentrationen verwendet. Das ist den Umständen geschuldet, dass es technisch nicht möglich war, eine konstante Konzentration als Ausgang zur Verfügung zu stellen. Wünschenswert wäre die gleiche Ausgangskonzentration und Verdünnungsreihe für jeden einzelnen Nanopartikel und für jedes Kontrastmittel, um diese untereinander besser vergleichen zu können.

Innerhalb der Proben konnte auch eine gewisse Heterogenität (Extremwerte) nachgewiesen werden. Eigentlichen sollten je Verdünnungsstufe die Signalintensitäten der einzelnen

Verdünnungen entweder kontinuierlich ab- oder zunehmen, je nach dem ob ein Positiv- oder Negativkontrast erzeugt wird. Bei allen Proben konnte jedoch ein Trend mit ab- oder zunehmender Signalintensität nachgewiesen werden. Dies kann zum einen dadurch erklärt werden, dass die Verdünnungsreihen nicht sorgfältig genug pipettiert wurden oder das Ausgangsmaterial eine gewisse Heterogenität aufweist. Zusätzlich handelt es sich um kleinste Partikel in sehr geringen Konzentrationen. Eine ungleiche Verteilung beim Pipettieren kann durch diese Tatsache entstehen. In Betracht gezogen werden muss auch die Probenanordnung, vor allem in der MRT-Untersuchung. Es besteht die Möglichkeit, dass die Proben sich durch ihre Anordnung und ihr umgebendes Magnetfeld gegenseitig beeinflussen und sich dadurch das Signalverhalten der einzelnen Nanopartikel und Kontrastmittel verändert. Dies kann als Folge von paramagnetischen Veränderungen oder Feldinhomogenitäten gesehen werden.

#### **11.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

Als nächster Schnitt sollten die statistisch signifikanten Nanopartikel, wie die AuNPs 25 nm, die AuNPs 100 nm und die AuNRs 100 nm bzw. die Kontrastmittel H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>, Iohexol 300 und BaSO<sub>4</sub> für die computertomografische Untersuchung, die H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>, die AuNPs 45 nm und die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm für die 1 Tesla und die H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>, sowie die Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm für die 3 Tesla magnetresonanztomografische Untersuchung, die in dieser Studie untersucht wurden, in ein Kadavermodell verbracht und ihr Signalintensitätsverhalten weiter untersucht werden. Dem sich anschließend sollte die Markierung der Stammzellen mit Applikation erfolgen. Zudem sollte die Populationsverdopplungszeit, das Migrationsverhalten, die Multipotenz (chondrogene, osteogene und adipogene Differenzierung) und die Überlebensfähigkeit der markierten Stammzellen in vitro, sowie in vivo untersucht werden. Hierbei sollten nur Konzentrationen von Nanopartikeln verwendet werden, die in der vorliegenden Studie ein ausreichendes Signal in der computertomografischen und magnetresonanztomografischen Untersuchung liefern. Jedoch muss immer die Gesundheit (Vitalität) der Stammzellen im Vordergrund stehen.

## J. ZUSAMMENFASSUNG

Nanopartikel sind Mikropartikel mit einem Durchmesser zwischen 1 nm bis 100 nm (Mansoori, 2007). Diese können aus metallischen Werkstoffen, wie Gold, Silber oder Kobalt, aus Halbleitermaterialien, wie Cadmiumsulfid, Galliumarsenid oder Indiumphosphid und aus Isolatoren, wie Eisenoxid oder Titanoxid synthetisiert werden (Olshavsky et al., 1990, Murray et al., 1993, Guzelian et al., 1996, Brown and Hutchison, 1999, Quaroni and Chumanov, 1999, Trentler et al., 1999, Ershov et al., 2000, Hyeon et al., 2001). Durch Endozytose werden Nanopartikel in die Zellen aufgenommen und mittels Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben (Parak et al., 2002, Nazarens et al., 2014). Nanopartikel sind sehr vielfältig. Sie können nicht nur zur Markierung von Zellen eingesetzt werden, sondern auch zur Behandlung von Tumoren, zur Arzneimittelfreisetzung im Körper und als Biosensoren (Johannsen et al., 2005, Giljohann et al., 2010, Yallapu et al., 2010, Maier-Hauff et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit werden sieben verschiedene Nanopartikel und drei weitere verschiedene Kontrastmittel in den Schnittbildverfahren Computertomografie und der Magnetresonanztomografie untersucht. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die niedrigen Konzentrationen der Nanopartikel gelegt, über die bisher keine Berichte vorliegen. Die Ergebnisse der computertomografischen Untersuchung zeigen die Möglichkeit der Darstellung von Goldnanopartikeln (AuNPs) mit einer niedrigen Goldkonzentrationen im Bereich von mg Au/ml (nM). Aufgrund ihres Signalverhaltens sind die AuNPs 25 nm ( $p < 0,0001$ ), AuNPs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) und AuNRs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) bzw. die Kontrastmittel H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ), Iohexol 300 ( $p < 0,0001$ ) und BaSO<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ) laut den vorliegenden Messungen für die computertomografische Untersuchung geeignet und die Ergebnisse sind hoch signifikant.

Die magnetresonanztomografische Untersuchung im 1 Tesla MRT belegt die Darstellbarkeit der AuNPs 45 nm ( $p < 0,0001$ ), der Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ) und des Kontrastmittel H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ). Die Konzentration der H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> beträgt in unserer Studie g Au/ml und die Konzentration der Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm ng Fe/L (nM). Vom Untersucher wurden subjektiv die einzelnen Sequenzen mit Hilfe einer standardisierten *region of interest* (ROI) ausgewertet. Für die Verfolgung der Goldnanopartikel im 1 Tesla MRT eignet sich die T1 TSE Sequenz, die T2 3D FFE Sequenz, die PD TSE Sequenz und die T2 TSE Sequenz. Die T1 TSE Sequenz weist die höchsten Signalintensitätswert gefolgt von der T2 3D FFE Sequenz auf. Die H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> kann zuverlässig mit der T1 TSE Sequenz und die T2 FFE

Sequenz mit 60 Schichten detektiert werden. Für die Verfolgung der Eisenoxidnanopartikel können alle Sequenzen, die in unserer Studie Anwendung finden, genutzt werden. Jedoch lassen sich die Eisenoxidnanopartikel in den T2-gewichteten Sequenzen deutlich besser detektieren.

Unsere Untersuchungen im 3 Tesla MRT ergeben, dass die  $\text{HAuCl}_4$  ( $p < 0,0001$ ) und die  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ) für dieses Schnittbildverfahren hochsignifikant sind. Der Nachweis der  $\text{HAuCl}_4$  kann mit Hilfe der T1 Sequenz, der T2 TSE 384 Sequenz mit einer oder zwei Mittelungen und der T2 TSE 320 Sequenz erfolgen. Die Verfolgung der  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm wird durch die T1 Sequenz, die T2 TSE 384 Sequenz mit einer oder zwei Mittelungen und die T2 TSE 320 Sequenz gewährleistet. Wie bereits in der Untersuchung im 1 Tesla MRT beschrieben, lassen sich die Eisenoxidnanopartikel am besten in den T2-gewichteten Sequenzen detektieren.

Mit unserer Studie konnte gezeigt werden, dass auch geringe Konzentrationen an Gold (mg Au/ml (nM)) und Eisen (ng Fe/L (nM)), im Vergleich zu kommerziellen Kontrastmitteln, zufriedenstellende Signalintensitäten in den jeweiligen Schnittbildverfahren, wie der Computertomografie und der Magnetresonanztomografie, liefern. Durch die niedrigen Konzentrationen kann angenommen werden, dass die Zellvitalität der Stammzellen nicht oder nur in engen Grenzen beeinflusst wird. Dies wäre die Basis für eine „gesunde“ Stammzellmarkierung.

## K. SUMMARY

Nanoparticles are microparticles with a diameter of 1 nm up to 100 nm (Mansoori, 2007). These can be synthesized from metallic materials such as gold, silver or cobalt, from semiconductor materials such as cadmium sulfide, gallium arsenide or indium phosphide and from insulators such as iron oxide or titanium oxide (Olshavsky et al., 1990, Murray et al., 1993, Guzelian et al., 1996, Brown and Hutchison, 1999, Quaroni and Chumanov, 1999, Trentler et al., 1999, Ershov et al., 2000, Hyeon et al., 2001). Nanoparticles are taken up into the cells via endocytosis and passed on to the daughter cells by means of cell division (Parak et al., 2002, Nazarenus et al., 2014). Nanoparticles are very diverse. They can be used not only for cell labeling, but also for the treatment of neoplastic processes, for drug release in the body and as biosensors (Johannsen et al., 2005, Giljohann et al., 2010, Yallapu et al., 2010, Maier-Hauff et al., 2011).

In the present study, seven different nanoparticles and three other different contrast agents are investigated with the cross sectional imaging methods computed tomography and magnetic resonance tomography. Special attention is paid to the low concentrations of nanoparticles, for which no reports are available so far. The results of the computed tomography study show the possibility of detecting gold nanoparticles (AuNPs) with a low gold concentration in the range of mg Au/ml (nM). According to the present measurements, the AuNPs are 25 nm ( $p < 0,0001$ ), AuNPs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) and AuNRs 100 nm ( $p < 0,0001$ ) and the contrast agents H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ), Iohexol 300 ( $p < 0,0001$ ) and BaSO<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ) are suitable for computed tomography due to their signal behavior. The results are highly significant.

The depiction of the particles via Magnetic Resonance Imaging was demonstrated with 1 Tesla for AuNPs 45 nm ( $p < 0,0001$ ), Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ), and the contrast agent H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> ( $p < 0,0001$ ). The concentration of H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> in the present study is g Au/ml and the concentration of Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm is ng Fe/L (nM). Subjectively, the investigator evaluated the individual sequences using a standardized region of interest (ROI). For gold nanoparticle tracking with 1 Tesla MRI, the T1 TSE sequence, the T2 3D FFE sequence, the PD TSE sequence and the T2 TSE sequence are suitable. The T1 TSE sequence shows the highest signal intensity followed by the T2 3D FFE sequence. The H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> can be detected reliably with the T1 TSE sequence and the T2 FFE sequence with 60 slices. For the tracking of iron oxide nanoparticles, all sequences used in our study are suitable. However, the signal for iron oxide nanoparticles is much more prominent in the T2-weighted sequences.

Our investigations using the 3 Tesla MRI scanner revealed that  $\text{HAuCl}_4$  ( $p < 0,0001$ ) and  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm ( $p < 0,0001$ ) show highly significant signals. The detection of  $\text{HAuCl}_4$  can be carried out using the T1 sequence, the T2 TSE 384 sequence with one or two averages and the T2 TSE 320 sequence. The tracking of the  $\text{Fe}_3\text{SO}_4$  NPs 4 nm is ensured by the T1 sequence, the T2 TSE 384 sequence with one or two averages, and the T2 TSE 320 sequence. As previously described in the 1 Tesla MRI study, the iron oxide nanoparticles show the most reliable signal in the T2-weighted sequences.

Our study has shown that even low concentrations of gold (mg Au/ml (nM)) and iron (ng Fe/L (nM)), compared to commercial contrast media, provide satisfactory signal intensities in the respective cross-sectional imaging techniques, such as computed tomography and magnetic resonance imaging. Due to the low concentrations an significant influence on the cell vitality of the stem cells is unlikely. This would be the basis for a „healthy“ stem cell marker.



## L. LITERATURVERZEICHNIS

- ACHARYA, C., ADESIDA, A., ZAJAC, P., MUMME, M., RIESLE, J., MARTIN, I. & BARBERO, A. 2012. Enhanced chondrocyte proliferation and mesenchymal stromal cells chondrogenesis in coculture pellets mediate improved cartilage formation. *J Cell Physiol*, 227, 88-97.
- AGUNG, M., OCHI, M., YANADA, S., ADACHI, N., IZUTA, Y., YAMASAKI, T. & TODA, K. 2006. Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injured tissues after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 14, 1307-14.
- ALKADHI, H. S., P; LESCHKA, S; SCHEFFEL, H 2011. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*.
- ANTHONY, J. W. 1997. Handbook of Mineralogy: Halides, Hydroxides, Oxides. 628 Page.
- ARBAB, A. S., YOCUM, G. T., KALISH, H., JORDAN, E. K., ANDERSON, S. A., KHAKOO, A. Y., READ, E. J. & FRANK, J. A. 2004. Efficient magnetic cell labeling with protamine sulfate complexed to ferumoxides for cellular MRI. *Blood*, 104, 1217-23.
- ARNHOLD, S., KLEIN, H., KLINZ, F. J., ABSSENGER, Y., SCHMIDT, A., SCHINKOTHE, T., BRIXIUS, K., KOZLOWSKI, J., DESAI, B., BLOCH, W. & ADDICKS, K. 2006. Human bone marrow stroma cells display certain neural characteristics and integrate in the subventricular compartment after injection into the liquor system. *Eur J Cell Biol*, 85, 551-65.
- AURICH, I., MUELLER, L. P., AURICH, H., LUETZKENDORF, J., TISLJAR, K., DOLLINGER, M. M., SCHORMANN, W., WALLDORF, J., HENGSTLER, J. G., FLEIG, W. E. & CHRIST, B. 2007. Functional integration of hepatocytes derived from human mesenchymal stem cells into mouse livers. *Gut*, 56, 405-15.
- BABES, L., DENIZOT, B., TANGUY, G., LE JEUNE, J. J. & JALLET, P. 1999. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles Used as MRI Contrast Agents: A Parametric Study. *J Colloid Interface Sci*, 212, 474-482.
- BABIC, M., HORAK, D., TRCHOVA, M., JENDELOVA, P., GLOGAROVA, K., LESNY, P., HERYNEK, V., HAJEK, M. & SYKOVA, E. 2008. Poly(L-lysine)-modified iron oxide nanoparticles for stem cell labeling. *Bioconj Chem*, 19, 740-50.
- BALL, S. G., SHUTTLEWORTH, A. & KIELTY, C. M. 2012. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor signaling regulates Oct4 and Nanog expression, cell shape, and mesenchymal stem cell potency. *Stem Cells*, 30, 548-60.
- BARRETT, J. F. & KEAT, N. 2004. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics*, 24, 1679-91.
- BASTUS, N. G., COMENGE, J. & PUNTES, V. 2011. Kinetically controlled seeded growth synthesis of citrate-stabilized gold nanoparticles of up to 200 nm: size focusing versus Ostwald ripening. *Langmuir*, 27, 11098-105.
- BEJI, Z., HANINI, A., SMIRI, L. S., GAVARD, J., KACEM, K., VILLAIN, F., GRENÈCHE, J. M., CHAU, F. & AMMAR, S. 2010. Magnetic properties of Zn-substituted MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles synthesized in polyol as potential heating agents for hyperthermia. Evaluation of their toxicity on Endothelial cells. *Chemistry of Materials*, 22, 5420-5429.
- BELLIN, M. F. 2006. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol*, 60, 314-23.
- BIEDERER, S. 2012. Magnet-Partikel-Spektrometer : Entwicklung eines Spektrometers zur Analyse superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel für Magnetic-Particle-

- Imaging. *Medizintechnik, Medizinische Bildgebung, Bildverarbeitung und bildgeführte Interventionen*. Wiesbaden.
- BLACK, L. L., GAYNOR, J., ADAMS, C., DHUPA, S., SAMS, A. E., TAYLOR, R., HARMAN, S., GINGERICH, D. A. & HARMAN, R. 2008. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*, 9, 192-200.
- BLACK, L. L., GAYNOR, J., GAHRING, D., ADAMS, C., ARON, D., HARMAN, S., GINGERICH, D. A. & HARMAN, R. 2007. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther*, 8, 272-84.
- BLOCH, F. 1946. Nuclear Induction. *Physical Review*, 70, 460-474.
- BOCKSTAHLER, B., KRAUTLER, C., HOLLER, P., KOTSCHWAR, A., VOBORNIK, A. & PEHAM, C. 2012. Pelvic limb kinematics and surface electromyography of the vastus lateralis, biceps femoris, and gluteus medius muscle in dogs with hip osteoarthritis. *Vet Surg*, 41, 54-62.
- BOIANI, M. & SCHOLER, H. R. 2005. Regulatory networks in embryo-derived pluripotent stem cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6, 872-884.
- BRACEWELL, R. N., 1921-2007 1986. The Fourier transform and its applications / Ronald N. Bracewell.
- BRANDENBERGER, C., MUHLFELD, C., ALI, Z., LENZ, A. G., SCHMID, O., PARAK, W. J., GEHR, P. & ROTHEN-RUTISHAUSER, B. 2010. Quantitative evaluation of cellular uptake and trafficking of plain and polyethylene glycol-coated gold nanoparticles. *Small*, 6, 1669-78.
- BROWN, L. O. & HUTCHISON, J. E. 1999. Controlled Growth of Gold Nanoparticles during Ligand Exchange. *Journal of the American Chemical Society*, 121, 882-883.
- BRÜNING, R., KÜTTNER, A. & FLOHR, T. 2008. Mehrschicht-CT : Ein Leitfaden. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BRUST, M., FINK, J., BETHELL, D., SCHIFFRIN, D. J. & KIELY, C. 1995. Synthesis and reactions of functionalised gold nanoparticles. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1655-1656.
- BUCKLEY, C. T., VINARDELL, T., THORPE, S. D., HAUGH, M. G., JONES, E., MCGONAGLE, D. & KELLY, D. J. 2010. Functional properties of cartilaginous tissues engineered from infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cells. *J Biomech*, 43, 920-6.
- BULTE, J. W., ARBAB, A. S., DOUGLAS, T. & FRANK, J. A. 2004. Preparation of magnetically labeled cells for cell tracking by magnetic resonance imaging. *Methods Enzymol*, 386, 275-99.
- BULTE, J. W., DUNCAN, I. D. & FRANK, J. A. 2002. In vivo magnetic resonance tracking of magnetically labeled cells after transplantation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22, 899-907.
- BUNNELL, B. A., FLAAT, M., GAGLIARDI, C., PATEL, B. & RIPOLL, C. 2008. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. *Methods*, 45, 115-20.
- BUSHBERG, J. T. 2002. *The essential physics of medical imaging*.
- CANN, C. E. 1988. Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review. *Radiology*, 166, 509-22.
- CAPLAN, A. I. 1991. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 9, 641-50.

- CAPLAN, A. I. & DENNIS, J. E. 2006. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*, 98, 1076-84.
- CHAMBON, C., CLEMENT, O., LE BLANCHE, A., SCHOUMAN-CLAEYS, E. & FRIJA, G. 1993. Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging*, 11, 509-19.
- CHEN, M., YAMAMURO, S., FARRELL, D. & MAJETICH, S. A. 2003. Gold-coated iron nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Applied Physics*, 93, 7551-7553.
- CHUNG, D. J., HAYASHI, K., TOUPADAKIS, C. A., WONG, A. & YELLOWLEY, C. E. 2012. Osteogenic proliferation and differentiation of canine bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stromal cells and the influence of hypoxia. *Res Vet Sci*, 92, 66-75.
- CHUNG, W. H., PARK, S. A., LEE, J. H., CHUNG, D. J., YANG, W. J., KANG, E. H., CHOI, C. B., CHANG, H. S., KIM, D. H., HWANG, S. H., HAN, H. & KIM, H. Y. 2013. Percutaneous transplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in a dog suspected to have fibrocartilaginous embolic myelopathy. *J Vet Sci*, 14, 495-7.
- COLLINS, C. M. & SMITH, M. B. 2001. Signal-to-noise ratio and absorbed power as functions of main magnetic field strength, and definition of "90 degrees " RF pulse for the head in the birdcage coil. *Magn Reson Med*, 45, 684-91.
- COLOMBO, M., CARREGAL-ROMERO, S., CASULA, M. F., GUTIERREZ, L., MORALES, M. P., BOHM, I. B., HEVERHAGEN, J. T., PROSPERI, D. & PARAK, W. J. 2012. Biological applications of magnetic nanoparticles. *Chem Soc Rev*, 41, 4306-34.
- COTTAM, G. L., VASEK, A. & LUSTED, D. 1972. Water proton relaxation rates in various tissues. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 4, 495-502.
- CRUZ, A. C., CAON, T., MENIN, A., GRANATO, R., BOABAID, F. & SIMOES, C. M. 2015. Adipose-derived stem cells incorporated into platelet-rich plasma improved bone regeneration and maturation in vivo. *Dent Traumatol*, 31, 42-8.
- DA SILVA MEIRELLES, L., CHAGASTELLES, P. C. & NARDI, N. B. 2006. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*, 119, 2204-13.
- DAHLGREN, L. A. 2006. Use of adipose derived stem cells in tendon and ligament injuries., 150-151.
- DANIEL, G. B. 2006. *Textbook of veterinary nuclear medicine*, Knoxville, Tenn., American College of Veterinary Radiology.
- DAR, A., DOMEV, H., BEN-YOSEF, O., TZUKERMAN, M., ZEEVI-LEVIN, N., NOVAK, A., GERMANGUZ, I., AMIT, M. & ITSKOVITZ-ELDOR, J. 2012. Multipotent vasculogenic pericytes from human pluripotent stem cells promote recovery of murine ischemic limb. *Circulation*, 125, 87-99.
- DE BARI, C., DELL'ACCIO, F., TYLZANOWSKI, P. & LUYTEN, F. P. 2001. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum*, 44, 1928-42.
- DIETRICH, O., REISER, M. F. & SCHOENBERG, S. O. 2008. Artifacts in 3-T MRI: physical background and reduction strategies. *Eur J Radiol*, 65, 29-35.
- DIXON, W. J. 1993. *BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2*. Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press.
- DONNELLY, E. M., LAMANNA, J. & BOULIS, N. M. 2012. Stem cell therapy for the spinal cord. *Stem Cell Res Ther*, 3, 24.

- DÖSSEL, O. 2016. Bildgebende Verfahren in der Medizin : Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 2. Aufl. 2016 ed. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer Vieweg.
- DRAGOO, J. L., SAMIMI, B., ZHU, M., HAME, S. L., THOMAS, B. J., LIEBERMAN, J. R., HEDRICK, M. H. & BENHAİM, P. 2003. Tissue-engineered cartilage and bone using stem cells from human infrapatellar fat pads. *J Bone Joint Surg Br*, 85, 740-7.
- DUEWELL, S. H., CECKLER, T. L., ONG, K., WEN, H., JAFFER, F. A., CHESNICK, S. A. & BALABAN, R. S. 1995. Musculoskeletal MR imaging at 4 T and at 1.5 T: comparison of relaxation times and image contrast. *Radiology*, 196, 551-5.
- DUFFUS, J. N., M; TEMPLETON, DM 2007. Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition - (IUPAC recommendations 2007). PURE AND APPLIED CHEMISTRY; JUL, 2007, 79 7, p1153-p1344, 192p.
- EDELMANN, R. R. 2006. Clinical magnetic resonance imaging.
- ERICES, A., CONGET, P. & MINGUELL, J. J. 2000. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol*, 109, 235-42.
- ERSHOV, B. G., SUKHOV, N. L. & JANATA, E. 2000. Formation, Absorption Spectrum, and Chemical Reactions of Nanosized Colloidal Cobalt in Aqueous Solution. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104, 6138-6142.
- FARADAY, M. 1857. The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 147, 145-181.
- FEE, C. J. 2007. Size comparison between proteins PEGylated with branched and linear poly(ethylene glycol) molecules. *Biotechnology and Bioengineering*, 98, 725-731.
- FRANK, J. A., MILLER, B. R., ARBAB, A. S., ZYWICKE, H. A., JORDAN, E. K., LEWIS, B. K., BRYANT, L. H., JR. & BULTE, J. W. 2003. Clinically applicable labeling of mammalian and stem cells by combining superparamagnetic iron oxides and transfection agents. *Radiology*, 228, 480-7.
- FREY, N. A., PENG, S., CHENG, K. & SUN, S. 2009. Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. *Chem Soc Rev*, 38, 2532-42.
- FRIEDENSTEIN, A. J. 1976. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol*, 47, 327-59.
- FRIEDENSTEIN, A. J., CHAILAKHYAN, R. K. & GERASIMOV, U. V. 1987. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet*, 20, 263-72.
- FUKUMOTO, T., SPERLING, J. W., SANYAL, A., FITZSIMMONS, J. S., REINHOLZ, G. G., CONOVER, C. A. & O'DRISCOLL, S. W. 2003. Combined effects of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1 on periosteal mesenchymal cells during chondrogenesis in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 11, 55-64.
- GABR, H., EL-KHEIR, W. A., FARGHALI, H. A., ISMAIL, Z. M., ZICKRI, M. B., EL MAADAWI, Z. M., KISHK, N. A. & SABAAWY, H. E. 2015. Intrathecal Transplantation of Autologous Adherent Bone Marrow Cells Induces Functional Neurological Recovery in a Canine Model of Spinal Cord Injury. *Cell Transplant*, 24, 1813-27.
- GANGOPADHYAY, S., HADJIPANAYIS, G. C., DALE, B., SORENSEN, C. M., KLABUNDE, K. J., PAPAETHYMIU, V. V. & KOSTIKAS, A. 1992. Magnetic properties of ultrafine iron particles. *Phys Rev B Condens Matter*, 45, 9778-9787.
- GAVIN, P. R. & BAGLEY, R. S. 2009. *Practical small animal MRI*, Ames, Iowa, Wiley-Blackwell.

- GILJOHANN, D. A., SEFEROS, D. S., DANIEL, W. L., MASSICH, M. D., PATEL, P. C. & MIRKIN, C. A. 2010. Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew Chem Int Ed Engl*, 49, 3280-94.
- GIMBLE, J. M., KATZ, A. J. & BUNNELL, B. A. 2007. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*, 100, 1249-60.
- GOLD, G. E., HAN, E., STAINSBY, J., WRIGHT, G., BRITTAIN, J. & BEAULIEU, C. 2004. Musculoskeletal MRI at 3.0 T: Relaxation Times and Image Contrast. *American Journal of Roentgenology*, 183, 343-351.
- GOLDSCHLAGER, T., OEHME, D., GHOSH, P., ZANNETTINO, A., ROSENFELD, J. V. & JENKIN, G. 2013. Current and future applications for stem cell therapies in spine surgery. *Curr Stem Cell Res Ther*, 8, 381-93.
- GOMORI, J. M. & GROSSMAN, R. I. 1988. Mechanisms responsible for the MR appearance and evolution of intracranial hemorrhage. *Radiographics*, 8, 427-40.
- GUERCIO, A., DI MARCO, P., CASELLA, S., CANNELLA, V., RUSSOTTO, L., PURPARI, G., DI BELLA, S. & PICCIONE, G. 2012. Production of canine mesenchymal stem cells from adipose tissue and their application in dogs with chronic osteoarthritis of the humeroradial joints. *Cell Biol Int*, 36, 189-94.
- GUZELIAN, A. A., KATARI, J. E. B., KADAVANICH, A. V., BANIN, U., HAMAD, K., JUBAN, E., ALIVISATOS, A. P., WOLTERS, R. H., ARNOLD, C. C. & HEATH, J. R. 1996. Synthesis of Size-Selected, Surface-Passivated InP Nanocrystals. *The Journal of Physical Chemistry*, 100, 7212-7219.
- HÄFELI, U. 1997. Scientific and clinical applications of magnetic carriers / edited by Urs Häfeli ... [et al.].
- HAGBERG, G. E. & SCHEFFLER, K. 2013. Effect of  $r(1)$  and  $r(2)$  relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the  $T(1)$ -weighted MR signal at increasing magnetic field strengths. *Contrast Media Mol Imaging*, 8, 456-65.
- HAINFELD, J. F., O'CONNOR, M. J., DILMANIAN, F. A., SLATKIN, D. N., ADAMS, D. J. & SMILOWITZ, H. M. 2011. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *Br J Radiol*, 84, 526-33.
- HAINFELD, J. F., SLATKIN, D. N., FOCCELLA, T. M. & SMILOWITZ, H. M. 2006. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. *Br J Radiol*, 79, 248-53.
- HARASEN, G. 2011. Stimulating bone growth in the small animal patient: Grafts and beyond! *Can Vet J*, 52, 199-200.
- HARISINGHANI, M. G., JHAVERI, K. S., WEISSLEDER, R., SCHIMA, W., SAINI, S., HAHN, P. F. & MUELLER, P. R. 2001. MRI contrast agents for evaluating focal hepatic lesions. *Clin Radiol*, 56, 714-25.
- HARMAN, R., COWLES, B. & ORAVA, C. 2006. A retrospective review of 62 cases of suspensory ligament injury in sport horses treated with adipose-derived stem and regenerative cell therapy. 212-214.
- HATAKEYAMA, M., KISHI, H., KITA, Y., IMAI, K., NISHIO, K., KARASAWA, S., MASAIKE, Y., SAKAMOTO, S., SANDHU, A., TANIMOTO, A., GOMI, T., KOHDA, E., ABE, M. & HANDA, H. 2011. A two-step ligand exchange reaction generates highly water-dispersed magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry*, 21, 5959-5966.
- HAYAT, M. A. 1989. Colloidal gold : principles, methods, and applications. In: HAYAT, M. A. (ed.). San Diego u.a.
- HAYNESWORTH, S. E., BABER, M. A. & CAPLAN, A. I. 1996. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol*, 166, 585-92.

- HEMALATHA, T., PRABU, P., GUNADHARINI, D. N. & GOWTHAMAN, M. K. 2018. Fabrication and characterization of dual acting oleyl chitosan functionalised iron oxide/gold hybrid nanoparticles for MRI and CT imaging. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 250-257.
- HENDRICK, R. E. 1994. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Basic physics of MR imaging: an introduction. *Radiographics*, 14, 829-46; quiz 847-8.
- HERGT, R. A., W.; D'AMBLY, C.G.; HILGER, I.; KAISER, W.A.; RICHTER, U.; SCHMIDT, H.-G. & SOURCEY 1998. PAPERS - Physical Limits of Hyperthermia Using Magnetite Fine Particles.
- HERMANN, H. J. 1998. *Nuklearmedizin*, Urban und Schwarzenberg.
- HIRAO, A. & YOO, H.-S. 2010. Dendrimer-like star-branched polymers: novel structurally well-defined hyperbranched polymers. *Polymer Journal*, 43, 2.
- HO, G., LEUNG, V. Y., CHEUNG, K. M. & CHAN, D. 2008. Effect of severity of intervertebral disc injury on mesenchymal stem cell-based regeneration. *Connect Tissue Res*, 49, 15-21.
- HOOD, M. N., HO, V. B., SMIRNIOTOPOULOS, J. G. & SZUMOWSKI, J. 1999. Chemical shift: the artifact and clinical tool revisited. *Radiographics*, 19, 357-71.
- HOUNSFIELD, G. N. 1980. Computed medical imaging. *Science*, 210, 22-8.
- HUANG, S. Y., SEETHAMRAJU, R. T., PATEL, P., HAHN, P. F., KIRSCH, J. E. & GUIMARAES, A. R. 2015. Body MR Imaging: Artifacts, k-Space, and Solutions. *Radiographics*, 35, 1439-60.
- HUHN, D., KANTNER, K., GEIDEL, C., BRANDHOLT, S., DE COCK, I., SOENEN, S. J., RIVERA GIL, P., MONTENEGRO, J. M., BRAECKMANS, K., MULLEN, K., NIENHAUS, G. U., KLAPPER, M. & PARAK, W. J. 2013. Polymer-coated nanoparticles interacting with proteins and cells: focusing on the sign of the net charge. *ACS Nano*, 7, 3253-63.
- HÜHN, J., CARRILLO-CARRION, C., SOLIMAN, M. G., PFEIFFER, C., VALDEPEREZ, D., MASOOD, A., CHAKRABORTY, I., ZHU, L., GALLEGU, M., YUE, Z., CARRIL, M., FELIU, N., ESCUDERO, A., ALKILANY, A. M., PELAZ, B., DEL PINO, P. & PARAK, W. J. 2017. Selected Standard Protocols for the Synthesis, Phase Transfer, and Characterization of Inorganic Colloidal Nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 29, 399-461.
- HUO, D., DING, J., CUI, Y. X., XIA, L. Y., LI, H., HE, J., ZHOU, Z. Y., WANG, H. W. & HU, Y. 2014. X-ray CT and pneumonia inhibition properties of gold-silver nanoparticles for targeting MRSA induced pneumonia. *Biomaterials*, 35, 7032-41.
- HYEON, T., LEE, S. S., PARK, J., CHUNG, Y. & NA, H. B. 2001. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process. *J Am Chem Soc*, 123, 12798-801.
- IRANPOUR, P., AJAMIAN, M., SAFAVI, A., IRANPOOR, N., ABBASPOUR, A. & JAVANMARDI, S. 2018. Synthesis of highly stable and biocompatible gold nanoparticles for use as a new X-ray contrast agent. *J Mater Sci Mater Med*, 29, 48.
- ITTRICH, H., LANGE, C., TOGEL, F., ZANDER, A. R., DAHNKE, H., WESTENFELDER, C., ADAM, G. & NOLTE-ERNSTING, C. 2007. In vivo magnetic resonance imaging of iron oxide-labeled, arterially-injected mesenchymal stem cells in kidneys of rats with acute ischemic kidney injury: detection and monitoring at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 25, 1179-91.
- JACKSON, P. A., RAHMAN, W. N., WONG, C. J., ACKERLY, T. & GESO, M. 2010. Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents. *Eur J Radiol*, 75, 104-9.

- JANA, N. R., GEARHEART, L. & MURPHY, C. J. 2001. Wet Chemical Synthesis of High Aspect Ratio Cylindrical Gold Nanorods. *The Journal of Physical Chemistry B*, 105, 4065-4067.
- JANKOWSKI, R. J., DEASY, B. M. & HUARD, J. 2002. Muscle-derived stem cells. *Gene Ther*, 9, 642-7.
- JIN, R., CAO, Y., MIRKIN, C. A., KELLY, K. L., SCHATZ, G. C. & ZHENG, J. G. 2001. Photoinduced conversion of silver nanospheres to nanoprisms. *Science*, 294, 1901-3.
- JOHANNSEN, M., GNEVECKOW, U., ECKELT, L., FEUSSNER, A., WALDOFNER, N., SCHOLZ, R., DEGER, S., WUST, P., LOENING, S. A. & JORDAN, A. 2005. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. *Int J Hyperthermia*, 21, 637-47.
- JU, S., TENG, G., ZHANG, Y., MA, M., CHEN, F. & NI, Y. 2006. In vitro labeling and MRI of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood. *Magn Reson Imaging*, 24, 611-7.
- JUNG, D. I., HA, J., KANG, B. T., KIM, J. W., QUAN, F. S., LEE, J. H., WOO, E. J. & PARK, H. M. 2009. A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. *J Neurol Sci*, 285, 67-77.
- KALENDER, W. A. 2006. *Computertomographie Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*, Erlangen, Publicis Corp. Publ.
- KALENDER, W. A. & KYRIAKOU, Y. 2007. Flat-detector computed tomography (FD-CT). *Eur Radiol*, 17, 2767-79.
- KARAKOTI, A. S., DAS, S., THEVUTHASAN, S. & SEAL, S. 2011. PEGylated inorganic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl*, 50, 1980-94.
- KELLER, G. 2005. Embryonic stem cell differentiation: emergence of a new era in biology and medicine. *Genes Dev*, 19, 1129-55.
- KHAN, W. S., TEW, S. R., ADESIDA, A. B. & HARDINGHAM, T. E. 2008. Human infrapatellar fat pad-derived stem cells express the pericyte marker 3G5 and show enhanced chondrogenesis after expansion in fibroblast growth factor-2. *Arthritis Res Ther*, 10, R74.
- KHLEBTSOV, N. & DYKMAN, L. 2011. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *Chem Soc Rev*, 40, 1647-71.
- KIM, B. H., LEE, N., KIM, H., AN, K., PARK, Y. I., CHOI, Y., SHIN, K., LEE, Y., KWON, S. G., NA, H. B., PARK, J. G., AHN, T. Y., KIM, Y. W., MOON, W. K., CHOI, S. H. & HYEON, T. 2011. Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T1 magnetic resonance imaging contrast agents. *J Am Chem Soc*, 133, 12624-31.
- KIM, D., PARK, S., LEE, J. H., JEONG, Y. Y. & JON, S. 2007. Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo X-ray computed tomography imaging. *J Am Chem Soc*, 129, 7661-5.
- KIM, J., LEE, J. E., LEE, J., YU, J. H., KIM, B. C., AN, K., HWANG, Y., SHIN, C. H., PARK, J. G., KIM, J. & HYEON, T. 2006. Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals. *J Am Chem Soc*, 128, 688-9.
- KNIGHT, L. C., ROMANO, J. E., BRIGHT, L. T., AGELAN, A., KANTOR, S. & MAURER, A. H. 2007. Platelet binding and biodistribution of [<sup>99m</sup>Tc]rBitistatin in animal species and humans. *Nucl Med Biol*, 34, 855-63.
- KNIPPENBERG, M., HELDER, M. N., ZANDIEH DOULABI, B., WUISMAN, P. I. & KLEIN-NULEND, J. 2006. Osteogenesis versus chondrogenesis by BMP-2 and BMP-7 in adipose stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 342, 902-8.

- KOLECKA, M. A. 2014. *Untersuchung zum Wachstums- und Signalverhalten von kaninen mesenchymalen Stammzellen nach Endorem®-Markierung im MRT.*
- KOLIND, S. H., MACKAY, A. L., MUNK, P. L. & XIANG, Q. S. 2004. Quantitative evaluation of metal artifact reduction techniques. *J Magn Reson Imaging*, 20, 487-95.
- KOSTURA, L., KRAITCHMAN, D. L., MACKAY, A. M., PITTENGER, M. F. & BULTE, J. W. 2004. Feridex labeling of mesenchymal stem cells inhibits chondrogenesis but not adipogenesis or osteogenesis. *NMR Biomed*, 17, 513-7.
- KÜSTERMANN, E., HIMMELREICH, U., KANDAL, K., GEELEN, T., KETKAR, A., WIEDERMANN, D., STRECKER, C., ESSER, J., ARNHOLD, S. & HOEHN, M. 2008. Efficient stem cell labeling for MRI studies. *Contrast Media Mol Imaging*, 3, 27-37.
- KWO, S., YOUNG, W. & DECRESCITO, V. 1989. Spinal cord sodium, potassium, calcium, and water concentration changes in rats after graded contusion injury. *J Neurotrauma*, 6, 13-24.
- LARKMAN, D. J., HERLIHY, A. H., COUTTS, G. A. & HAJNAL, J. V. 2000. Elimination of magnetic field foldover artifacts in MR images. *J Magn Reson Imaging*, 12, 795-7.
- LEE, J. H., CHUNG, W. H., KANG, E. H., CHUNG, D. J., CHOI, C. B., CHANG, H. S., LEE, J. H., HWANG, S. H., HAN, H., CHOE, B. Y. & KIM, H. Y. 2011. Schwann cell-like remyelination following transplantation of human umbilical cord blood (hUCB)-derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *J Neurol Sci*, 300, 86-96.
- LEE, S. H., CHUNG, Y. N., KIM, Y. H., KIM, Y. J., PARK, J. P., KWON, D. K., KWON, O. S., HEO, J. H., KIM, Y. H., RYU, S., KANG, H. J., PAEK, S. H., WANG, K. C., KIM, S. U. & YOON, B. W. 2009. Effects of human neural stem cell transplantation in canine spinal cord hemisection. *Neurol Res*, 31, 996-1002.
- LEE-LIU, D., EDWARDS-FARET, G., TAPIA, V. S. & LARRAIN, J. 2013. Spinal cord regeneration: lessons for mammals from non-mammalian vertebrates. *Genesis*, 51, 529-44.
- LEHMANN, A. D., PARAK, W. J., ZHANG, F., ALI, Z., ROCKER, C., NIENHAUS, G. U., GEHR, P. & ROTHEN-RUTISHAUSER, B. 2010. Fluorescent-magnetic hybrid nanoparticles induce a dose-dependent increase in proinflammatory response in lung cells in vitro correlated with intracellular localization. *Small*, 6, 753-62.
- LEVY, M., LUCIANI, N., ALLOYEAU, D., ELGRABLI, D., DEVEAUX, V., PECHEUX, C., CHAT, S., WANG, G., VATS, N., GENDRON, F., FACTOR, C., LOTERSZTAJN, S., LUCIANI, A., WILHELM, C. & GAZEAU, F. 2011. Long term in vivo biotransformation of iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 3988-99.
- LI, H., DAI, K., TANG, T., ZHANG, X., YAN, M. & LOU, J. 2007. Bone regeneration by implantation of adipose-derived stromal cells expressing BMP-2. *Biochem Biophys Res Commun*, 356, 836-42.
- LI, L.-S., HU, J., YANG, W. & ALIVISATOS, A. P. 2001. Band Gap Variation of Size- and Shape-Controlled Colloidal CdSe Quantum Rods. *Nano Letters*, 1, 349-351.
- LIM, J. H., BYEON, Y. E., RYU, H. H., JEONG, Y. H., LEE, Y. W., KIM, W. H., KANG, K. S. & KWEON, O. K. 2007. Transplantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in experimentally induced spinal cord injured dogs. *J Vet Sci*, 8, 275-82.
- LIN, Y., TIAN, W., CHEN, X., YAN, Z., LI, Z., QIAO, J., LIU, L., TANG, W. & ZHENG, X. 2005. Expression of exogenous or endogenous green fluorescent protein in adipose tissue-derived stromal cells during chondrogenic differentiation. *Mol Cell Biochem*, 277, 181-90.



- LINK, S. & EL-SAYED, M. A. 1999. Size and Temperature Dependence of the Plasmon Absorption of Colloidal Gold Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry B*, 103, 4212-4217.
- LIPKA, J., SEMMLER-BEHNKE, M., SPERLING, R. A., WENK, A., TAKENAKA, S., SCHLEH, C., KISSEL, T., PARAK, W. J. & KREYLING, W. G. 2010. Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection. *Biomaterials*, 31, 6574-81.
- LITT, H. I. & BRODY, A. S. 2001. BaSO<sub>4</sub>-loaded agarose: a construction material for multimodality imaging phantoms. *Acad Radiol*, 8, 377-83.
- LOPEZ, M. J. & JARAZO, J. 2015. State of the art: stem cells in equine regenerative medicine. *Equine Vet J*, 47, 145-54.
- LOUBEYRE, P., ZHAO, S., CANET, E., ABIDI, H., BENDERBOUS, S. & REVEL, D. 1997. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (AMI 227) as a blood pool contrast agent for MR angiography: experimental study in rabbits. *J Magn Reson Imaging*, 7, 958-62.
- LU, Y., SHI, C., HU, M.-J., XU, Y.-J., YU, L., WEN, L.-P., ZHAO, Y., XU, W.-P. & YU, S.-H. 2010. Magnetic Alloy Nanorings Loaded with Gold Nanoparticles: Synthesis and Applications as Multimodal Imaging Contrast Agents. *Advanced Functional Materials*, 20, 3701-3706.
- MAIER-HAUFF, K., ULRICH, F., NESTLER, D., NIEHOFF, H., WUST, P., THIESEN, B., ORAWA, H., BUDACH, V. & JORDAN, A. 2011. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 103, 317-24.
- MALDONADO, M. & NAM, J. 2013. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int*, 2013, 284873.
- MANNA, L., SCHER, E. C. & ALIVISATOS, A. P. 2000. Synthesis of Soluble and Processable Rod-, Arrow-, Teardrop-, and Tetrapod-Shaped CdSe Nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 12700-12706.
- MANSOORI, G. A. G. A. 2007. *Molecular building blocks for nanotechnology : from diamondoids to nanoscale materials and applications*.
- MAREDZIAK, M., MARYCZ, K., SMIESZEK, A., LEWANDOWSKI, D. & TOKER, N. Y. 2014. The influence of static magnetic fields on canine and equine mesenchymal stem cells derived from adipose tissue. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 50, 562-71.
- MARTINS, D. S., AMBROSIO, C. E., SARAIVA, N. Z., WENCESLAU, C. V., MORINI, A. C., KERKIS, I., GARCIA, J. M. & MIGLINO, M. A. 2011. Early development and putative primordial germ cells characterization in dogs. *Reprod Domest Anim*, 46, e62-6.
- MARX, C., SILVEIRA, M. D. & BEYER NARDI, N. 2015. Adipose-derived stem cells in veterinary medicine: characterization and therapeutic applications. *Stem Cells Dev*, 24, 803-13.
- MATIJEVIC, E. 1986. Monodispersed colloids: art and science. *Langmuir*, 2, 12-20.
- MATSUMINE, A., KUSUZAKI, K., MATSUBARA, T., SHINTANI, K., SATONAKA, H., WAKABAYASHI, T., MIYAZAKI, S., MORITA, K., TAKEGAMI, K. & UCHIDA, A. 2007. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field. *Clin Exp Metastasis*, 24, 191-200.
- MCMAHILL, B. G., BORJESSON, D. L., SIEBER-BLUM, M., NOLTA, J. A. & STURGES, B. K. 2015a. Stem cells in canine spinal cord injury--promise for

- regenerative therapy in a large animal model of human disease. *Stem Cell Rev*, 11, 180-93.
- MCMAHILL, B. G., SPRIET, M., SISO, S., MANZER, M. D., MITCHELL, G., MCGEE, J., GARCIA, T. C., BORJESSON, D. L., SIEBER-BLUM, M., NOLTA, J. A. & STURGES, B. K. 2015b. Feasibility Study of Canine Epidermal Neural Crest Stem Cell Transplantation in the Spinal Cords of Dogs. *Stem Cells Transl Med*, 4, 1173-86.
- MEDINTZ, I. L., UYEDA, H. T., GOLDMAN, E. R. & MATTOUSSI, H. 2005. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat Mater*, 4, 435-46.
- MEHLHORN, A. T., NIEMEYER, P., KASCHTE, K., MULLER, L., FINKENZELLER, G., HARTL, D., SUDKAMP, N. P. & SCHMAL, H. 2007. Differential effects of BMP-2 and TGF-beta1 on chondrogenic differentiation of adipose derived stem cells. *Cell Prolif*, 40, 809-23.
- MENARD, C. & TARTE, K. 2013. Immunoregulatory properties of clinical grade mesenchymal stromal cells: evidence, uncertainties, and clinical application. *Stem Cell Res Ther*, 4, 64.
- MEZRICH, R. 1995. A perspective on K-space. *Radiology*, 195, 297-315.
- MICHAELY, H. J., REIMER, P. & SCHÖNBERG, S. O. 2014. Atlas der MR-Angiographie : Techniken und klinische Anwendung. Berlin, Heidelberg.
- MICIĆ, O. I., CHEONG, H. M., FU, H., ZUNGER, A., SPRAGUE, J. R., MASCARENHAS, A. & NOZIK, A. J. 1997. Size-Dependent Spectroscopy of InP Quantum Dots. *The Journal of Physical Chemistry B*, 101, 4904-4912.
- MIE, G. 1908. Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen. *Annalen der Physik*, 330, 377-445.
- MILLER, R. H. 2006. The promise of stem cells for neural repair. *Brain Res*, 1091, 258-64.
- MIURA, M., GRONTHOS, S., ZHAO, M., LU, B., FISHER, L. W., ROBEY, P. G. & SHI, S. 2003. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 5807-12.
- MOCHIZUKI, T., MUNETA, T., SAKAGUCHI, Y., NIMURA, A., YOKOYAMA, A., KOGA, H. & SEKIYA, I. 2006. Higher chondrogenic potential of fibrous synovium- and adipose synovium-derived cells compared with subcutaneous fat-derived cells: distinguishing properties of mesenchymal stem cells in humans. *Arthritis Rheum*, 54, 843-53.
- MOLDAY, R. S. & MACKENZIE, D. 1982. Immunospecific ferromagnetic iron-dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells. *J Immunol Methods*, 52, 353-67.
- MORELLI, J. N., RUNGE, V. M., AI, F., ATTENBERGER, U., VU, L., SCHMEETS, S. H., NITZ, W. R. & KIRSCH, J. E. 2011. An image-based approach to understanding the physics of MR artifacts. *Radiographics*, 31, 849-66.
- MURPHY, C. J., THOMPSON, L. B., CHERNAK, D. J., YANG, J. A., SIVAPALAN, S. T., BOULOS, S. P., HUANG, J., ALKILANY, A. M. & SISCO, P. N. 2011. Gold nanorod crystal growth: From seed-mediated synthesis to nanoscale sculpting. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 16, 128-134.
- MURRAY, C. B., NORRIS, D. J. & BAWENDI, M. G. 1993. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites. *Journal of the American Chemical Society*, 115, 8706-8715.
- MURRY, C. E. & KELLER, G. 2008. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell*, 132, 661-80.
- NARAYANAN, S., SATHY, B. N., MONY, U., KOYAKUTTY, M., NAIR, S. V. & MENON, D. 2012. Biocompatible magnetite/gold nanohybrid contrast agents via green chemistry for MRI and CT bioimaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 4, 251-60.

- NAZARENUS, M., ZHANG, Q., SOLIMAN, M. G., DEL PINO, P., PELAZ, B., CARREGAL-ROMERO, S., REJMAN, J., ROTHEN-RUTISHAUSER, B., CLIFT, M. J., ZELLNER, R., NIENHAUS, G. U., DELEHANTY, J. B., MEDINTZ, I. L. & PARAK, W. J. 2014. In vitro interaction of colloidal nanoparticles with mammalian cells: What have we learned thus far? *Beilstein J Nanotechnol*, 5, 1477-90.
- NEIRINCKX, V., CANTINIEAUX, D., COSTE, C., ROGISTER, B., FRANZEN, R. & WISLET-GENDEBIEN, S. 2014. Concise review: Spinal cord injuries: how could adult mesenchymal and neural crest stem cells take up the challenge? *Stem Cells*, 32, 829-43.
- NEJADNIK, H., HENNING, T. D., DO, T., SUTTON, E. J., BAEHNER, F., HORVAI, A., SENNINO, B., MCDONALD, D., MEIER, R., MISSELWITZ, B., LINK, T. M. & DALDRUP-LINK, H. E. 2012. MR imaging features of gadofluorine-labeled matrix-associated stem cell implants in cartilage defects. *PLoS One*, 7, e49971.
- NEUPANE, M., CHANG, C. C., KIUPEL, M. & YUZBASIYAN-GURKAN, V. 2008. Isolation and characterization of canine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A*, 14, 1007-15.
- NITZ, W. R. 2007. *Praxiskurs MRT : Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*, Stuttgart u.a.
- NIXON, A. J., DAHLGREN, L. A., HAUPT, J. L., YEAGER, A. E. & WARD, D. L. 2008. Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendon repair in horses with collagenase-induced tendinitis. *Am J Vet Res*, 69, 928-37.
- NOLD, P., HARTMANN, R., FELIU, N., KANTNER, K., GAMAL, M., PELAZ, B., HUHN, J., SUN, X., JUNGEBLUTH, P., DEL PINO, P., HACKSTEIN, H., MACCHIARINI, P., PARAK, W. J. & BRENDEL, C. 2017. Optimizing conditions for labeling of mesenchymal stromal cells (MSCs) with gold nanoparticles: a prerequisite for in vivo tracking of MSCs. *J Nanobiotechnology*, 15, 24.
- NOORT, W. A., KRUISSELBRINK, A. B., IN'T ANKER, P. S., KRUGER, M., VAN BEZOOIJEN, R. L., DE PAUS, R. A., HEEMSKERK, M. H., LOWIK, C. W., FALKENBURG, J. H., WILLEMZE, R. & FIBBE, W. E. 2002. Mesenchymal stem cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34(+) cells in NOD/SCID mice. *Exp Hematol*, 30, 870-8.
- OKADA, Y., TAKANO, T. Y., KOBAYASHI, N., HAYASHI, A., YONEKURA, M., NISHIYAMA, Y., ABE, T., YOSHIDA, T., YAMAMOTO, T. A., SEINO, S. & DOI, T. 2011. New protein purification system using gold-magnetic beads and a novel peptide tag, "the methionine tag". *Bioconjug Chem*, 22, 887-93.
- OLBY, N. 2010. The pathogenesis and treatment of acute spinal cord injuries in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40, 791-807.
- OLDERSHAW, R. A. 2012. Cell sources for the regeneration of articular cartilage: the past, the horizon and the future. *Int J Exp Pathol*, 93, 389-400.
- OLSHAVSKY, M. A., GOLDSTEIN, A. N. & ALIVISATOS, A. P. 1990. Organometallic synthesis of gallium-arsenide crystallites, exhibiting quantum confinement. *Journal of the American Chemical Society*, 112, 9438-9439.
- ORLIC, D., KAJSTURA, J., CHIMENTI, S., JAKONIUK, I., ANDERSON, S. M., LI, B., PICKEL, J., MCKAY, R., NADAL-GINARD, B., BODINE, D. M., LERI, A. & ANVERSA, P. 2001. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 410, 701-5.
- OSWALD, P., CLEMENT, O., CHAMBON, C., SCHOUMAN-CLAEYS, E. & FRIJA, G. 1997. Liver positive enhancement after injection of superparamagnetic nanoparticles: respective role of circulating and uptaken particles. *Magn Reson Imaging*, 15, 1025-31.

- OTSUKA, H., NAGASAKI, Y. & KATAOKA, K. 2003. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 55, 403-19.
- PAN, Y., LEIFERT, A., RUAU, D., NEUSS, S., BORNEMANN, J., SCHMID, G., BRANDAU, W., SIMON, U. & JAHNEN-DECHENT, W. 2009. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small*, 5, 2067-76.
- PAN, Y., NEUSS, S., LEIFERT, A., FISCHLER, M., WEN, F., SIMON, U., SCHMID, G., BRANDAU, W. & JAHNEN-DECHENT, W. 2007. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*, 3, 1941-9.
- PARAK, W. G., D; PELLEGRINO, T; ZANCHET, D; MICHEEL, C; WILLIAMS, SC; BOUDREAU, R; LE GROS, MA; LARABELL, CA; ALIVISATOS, AP 2003. Biological applications of colloidal nanocrystals.
- PARAK, W. J., BOUDREAU, R., LE GROS, M., GERION, D., ZANCHET, D., MICHEEL, C. M., WILLIAMS, S. C., ALIVISATOS, A. P. & LARABELL, C. 2002. Cell Motility and Metastatic Potential Studies Based on Quantum Dot Imaging of Phagokinetic Tracks. *Advanced Materials*, 14, 882-885.
- PARK, J., JOO, J., KWON, S. G., JANG, Y. & HYEON, T. 2007. Synthesis of Monodisperse Spherical Nanocrystals. *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 4630-4660.
- PARK, S. S., BYEON, Y. E., RYU, H. H., KANG, B. J., KIM, Y., KIM, W. H., KANG, K. S., HAN, H. J. & KWEON, O. K. 2011. Comparison of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation times: involvement of astrogliosis, inflammation, intracellular actin cytoskeleton pathways, and neurotrophin-3. *Cell Transplant*, 20, 1867-80.
- PARK, S. S., LEE, Y. J., LEE, S. H., LEE, D., CHOI, K., KIM, W. H., KWEON, O. K. & HAN, H. J. 2012. Functional recovery after spinal cord injury in dogs treated with a combination of Matrigel and neural-induced adipose-derived mesenchymal Stem cells. *Cytotherapy*, 14, 584-97.
- PATTANY, P. M., PHILLIPS, J. J., CHIU, L. C., LIPCAMON, J. D., DUERK, J. L., MCNALLY, J. M. & MOHAPATRA, S. N. 1987. Motion artifact suppression technique (MAST) for MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 11, 369-77.
- PAUL, C., SAMDANI, A. F., BETZ, R. R., FISCHER, I. & NEUHUBER, B. 2009. Grafting of human bone marrow stromal cells into spinal cord injury: a comparison of delivery methods. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34, 328-34.
- PENG, X., MANNA, L., YANG, W., WICKHAM, J., SCHER, E., KADAVANICH, A. & ALIVISATOS, A. P. 2000. Shape control of CdSe nanocrystals. *Nature*, 404, 59-61.
- PENG, Z. A. & PENG, X. 2001. Mechanisms of the Shape Evolution of CdSe Nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 123, 1389-1395.
- PIGOTT, J. H., ISHIHARA, A., WELLMAN, M. L., RUSSELL, D. S. & BERTONE, A. L. 2013. Inflammatory effects of autologous, genetically modified autologous, allogeneic, and xenogeneic mesenchymal stem cells after intra-articular injection in horses. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 26, 453-60.
- PITTENGER, M. F., MACKAY, A. M., BECK, S. C., JAISWAL, R. K., DOUGLAS, R., MOSCA, J. D., MOORMAN, M. A., SIMONETTI, D. W., CRAIG, S. & MARSHAK, D. R. 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284, 143-7.
- POGUE, B., ESTRADA, A. H., SOSA-SAMPER, I., MAISENBACHER, H. W., LAMB, K. E., MINCEY, B. D., ERGER, K. E. & CONLON, T. J. 2013. Stem-cell therapy for dilated cardiomyopathy: a pilot study evaluating retrograde coronary venous delivery. *J Small Anim Pract*, 54, 361-6.

- POPOVTZER, R., AGRAWAL, A., KOTOV, N. A., POPOVTZER, A., BALTER, J., CAREY, T. E. & KOPELMAN, R. 2008. Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer. *Nano Lett*, 8, 4593-6.
- PORTET, D., DENIZOT, B., RUMP, E., LEJEUNE, J. J. & JALLET, P. 2001. Nonpolymeric Coatings of Iron Oxide Colloids for Biological Use as Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *J Colloid Interface Sci*, 238, 37-42.
- PROKOP, M. 2007. *Ganzkörper-Computertomographie : Spiral- und Multislice-CT*, Stuttgart u.a., Thieme.
- PSCHYREMBEL, W. 2002. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Berlin u.a., de Gruyter.
- PUNTES, V. F., KRISHNAN, K. M. & ALIVISATOS, A. P. 2001. Colloidal nanocrystal shape and size control: the case of cobalt. *Science*, 291, 2115-7.
- PURCELL, E. M., TORREY, H. C. & POUND, R. V. 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69, 37-38.
- QUARONI, L. & CHUMANOV, G. 1999. Preparation of Polymer-Coated Functionalized Silver Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 121, 10642-10643.
- RABI, I. I., KELLOGG, J. M. B. & ZACHARIAS, J. R. 1934. The Magnetic Moment of the Proton. *Physical Review*, 46, 157-163.
- RAHMAN, A. 1986. Nuclear magnetic resonance : basic principles / Atta-ur-Rahman. ix, 358 p. : ill. ; 25 cm.
- REED, S. A. & LEAHY, E. R. 2013. Growth and Development Symposium: Stem cell therapy in equine tendon injury. *J Anim Sci*, 91, 59-65.
- REISER, M. & SEMMLER, W. 2002. Magnetresonanztomographie. *Deutsches Ärzteblatt*, 99, 3461-3461.
- RIVAS, L., SANCHEZ-CORTES, S., GARCÍA-RAMOS, J. V. & MORCILLO, G. 2001. Growth of Silver Colloidal Particles Obtained by Citrate Reduction To Increase the Raman Enhancement Factor. *Langmuir*, 17, 574-577.
- RIVERA-GIL, P., JIMENEZ DE ABERASTURI, D., WULF, V., PELAZ, B., DEL PINO, P., ZHAO, Y., DE LA FUENTE, J. M., RUIZ DE LARRAMENDI, I., ROJO, T., LIANG, X. J. & PARAK, W. J. 2013. The challenge to relate the physicochemical properties of colloidal nanoparticles to their cytotoxicity. *Acc Chem Res*, 46, 743-9.
- ROCKENBERGER, J., SCHER, E. C. & ALIVISATOS, A. P. 1999. A New Nonhydrolytic Single-Precursor Approach to Surfactant-Capped Nanocrystals of Transition Metal Oxides. *Journal of the American Chemical Society*, 121, 11595-11596.
- RODRIGUEZ-JIMENEZ, F. J., VALDES-SANCHEZ, T., CARRILLO, J. M., RUBIO, M., MONLEON-PRADES, M., GARCIA-CRUZ, D. M., GARCIA, M., CUGAT, R. & MORENO-MANZANO, V. 2012. Platelet-rich plasma favors proliferation of canine adipose-derived mesenchymal stem cells in methacrylate-endcapped caprolactone porous scaffold niches. *J Funct Biomater*, 3, 556-68.
- ROELEN, B. A. & CHUVA DE SOUSA LOPES, S. M. 2011. Origins of pluripotent stem cells. *Minerva Ginecol*, 63, 351-63.
- ROSENSWEIG, R. E. 2002. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252, 370-374.
- ROTHEN-RUTISHAUSER, B., KUHN, D. A., ALI, Z., GASSER, M., AMIN, F., PARAK, W. J., VANHECKE, D., FINK, A., GEHR, P. & BRANDENBERGER, C. 2014. Quantification of gold nanoparticle cell uptake under controlled biological conditions and adequate resolution. *Nanomedicine (Lond)*, 9, 607-21.
- RYU, H. H., KANG, B. J., PARK, S. S., KIM, Y., SUNG, G. J., WOO, H. M., KIM, W. H. & KWEON, O. K. 2012. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. *J Vet Med Sci*, 74, 1617-30.

- RYU, H. H., LIM, J. H., BYEON, Y. E., PARK, J. R., SEO, M. S., LEE, Y. W., KIM, W. H., KANG, K. S. & KWEON, O. K. 2009. Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury. *J Vet Sci*, 10, 273-84.
- SAFI, M., YAN, M., GUEDEAU-BOUDEVILLE, M. A., CONJEAUD, H., GARNIER-THIBAUD, V., BOGGETTO, N., BAEZA-SQUIBAN, A., NIEDERGANG, F., AVERBECK, D. & BERRET, J. F. 2011. Interactions between magnetic nanowires and living cells: uptake, toxicity, and degradation. *ACS Nano*, 5, 5354-64.
- SAHARKHIZ, H., GHAREHAGHAJI, N., NAZARPOOR, M., MESBAHI, A. & POURISSA, M. 2014. The Effect of Inversion Time on the Relationship Between Iron Oxide Nanoparticles Concentration and Signal Intensity in T1-Weighted MR Images. *Iran J Radiol*, 11, e12667.
- SAHNI, V. & KESSLER, J. A. 2010. Stem cell therapies for spinal cord injury. *Nat Rev Neurol*, 6, 363-72.
- SAKAGUCHI, Y., SEKIYA, I., YAGISHITA, K. & MUNETA, T. 2005. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum*, 52, 2521-9.
- SAMII, V. F., LES CLIFFORD, M., SCHULZ, K. S., KEYAK, J. H. & STOVER, S. M. 2002. Computed tomographic osteoabsorptiometry of the elbow joint in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*, 63, 1159-66.
- SANTRA, S., TAPEC, R., THEODOROPOULOU, N., DOBSON, J., HEBARD, A. & TAN, W. 2001. Synthesis and Characterization of Silica-Coated Iron Oxide Nanoparticles in Microemulsion: The Effect of Nonionic Surfactants. *Langmuir*, 17, 2900-2906.
- SCHLEGEL, W. & BILLE, J. 2002. *Medizinische Physik : 2. Medizinische Strahlenphysik*, Berlin u.a.
- SCHMID, G. 2004. Nanoparticles: From Theory to Application *Nanoparticles*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- SCHMID, G. & LEHNERT, A. 1989. The Complexation of Gold Colloids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 28, 780-781.
- SCHMIDTKE-SCHREZENMEIER, G., URBAN, M., MUSYANOVYCH, A., MAILANDER, V., ROJEWSKI, M., FEKETE, N., MENARD, C., DEAK, E., TARTE, K., RASCHE, V., LANDFESTER, K. & SCHREZENMEIER, H. 2011. Labeling of mesenchymal stromal cells with iron oxide-poly(L-lactide) nanoparticles for magnetic resonance imaging: uptake, persistence, effects on cellular function and magnetic resonance imaging properties. *Cytotherapy*, 13, 962-75.
- SCHNORR, B. & KRESSIN, M. 2011. *Embryologie der Haustiere : 14 Tabellen*, Stuttgart, Enke.
- SCHWARZ, T. & SAUNDERS, J. 2011. *Veterinary computed tomography*, Chichester, West Sussex, UK, Wiley-Blackwell.
- SCHWARZMÜLLER-ERBER, G. & SILBERSTEIN, E. 2012. *Angewandte Computertomographie*, Wien, Facultas.wuv.
- SERIGANO, K., SAKAI, D., HIYAMA, A., TAMURA, F., TANAKA, M. & MOCHIDA, J. 2010. Effect of cell number on mesenchymal stem cell transplantation in a canine disc degeneration model. *J Orthop Res*, 28, 1267-75.
- SILVESTRE, A. M., GINJA, M. M., FERREIRA, A. J. & COLACO, J. 2007. Comparison of estimates of hip dysplasia genetic parameters in Estrela Mountain Dog using linear and threshold models. *J Anim Sci*, 85, 1880-4.
- SMITH, R. K., KORDA, M., BLUNN, G. W. & GOODSHIP, A. E. 2003. Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into

- the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine Vet J*, 35, 99-102.
- SOENEN, S. J., HIMMELREICH, U., NUYTTEN, N., PISANIC, T. R., 2ND, FERRARI, A. & DE CUYPER, M. 2010. Intracellular nanoparticle coating stability determines nanoparticle diagnostics efficacy and cell functionality. *Small*, 6, 2136-45.
- SOLIMAN, M. G., PELAZ, B., PARAK, W. J. & DEL PINO, P. 2015. Phase Transfer and Polymer Coating Methods toward Improving the Stability of Metallic Nanoparticles for Biological Applications. *Chemistry of Materials*, 27, 990-997.
- SPERLING, R. A., RIVERA GIL, P., ZHANG, F., ZANELLA, M. & PARAK, W. J. 2008. Biological applications of gold nanoparticles. *Chem Soc Rev*, 37, 1896-908.
- SPITZBARTH, I., BOCK, P., HAIST, V., STEIN, V. M., TIPOLD, A., WEWETZER, K., BAUMGARTNER, W. & BEINEKE, A. 2011. Prominent microglial activation in the early proinflammatory immune response in naturally occurring canine spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 70, 703-14.
- SPRIET, M., HUNT, G. B., WALKER, N. J. & BORJESSON, D. L. 2015. Scintigraphic tracking of mesenchymal stem cells after portal, systemic intravenous and splenic administration in healthy beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 56, 327-34.
- STEPHEN, Z. R., KIEVIT, F. M. & ZHANG, M. 2011. Magnetite Nanoparticles for Medical MR Imaging. *Mater Today (Kidlington)*, 14, 330-338.
- SUN, S., ZENG, H., ROBINSON, D. B., RAOUX, S., RICE, P. M., WANG, S. X. & LI, G. 2004. Monodisperse MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 126, 273-9.
- SWANSON, S. D., KUKOWSKA-LATALLO, J. F., PATRI, A. K., CHEN, C., GE, S., CAO, Z., KOTLYAR, A., EAST, A. T. & BAKER, J. R. 2008. Targeted gadolinium-loaded dendrimer nanoparticles for tumor-specific magnetic resonance contrast enhancement. *Int J Nanomedicine*, 3, 201-10.
- TAKAHASHI, M., UEMATSU, H. & HATABU, H. 2003. MR imaging at high magnetic fields. *Eur J Radiol*, 46, 45-52.
- TAKASHIMA, Y., ERA, T., NAKAO, K., KONDO, S., KASUGA, M., SMITH, A. G. & NISHIKAWA, S. 2007. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell*, 129, 1377-88.
- TAKEMITSU, H., ZHAO, D., YAMAMOTO, I., HARADA, Y., MICHISHITA, M. & ARAI, T. 2012. Comparison of bone marrow and adipose tissue-derived canine mesenchymal stem cells. *BMC Vet Res*, 8, 150.
- TASSA, C., SHAW, S. Y. & WEISSLEDER, R. 2011. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Acc Chem Res*, 44, 842-52.
- TATON, D., FENG, X. & GNANOU, Y. 2007. Dendrimer-like polymers: a new class of structurally precise dendrimers with macromolecular generations. *New Journal of Chemistry*, 31, 1097-1110.
- TATOR, C. H. & FEHLINGS, M. G. 1991. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*, 75, 15-26.
- TIEFENAUER, L. X., TSCHIRKY, A., KUHNE, G. & ANDRES, R. Y. 1996. In vivo evaluation of magnetite nanoparticles for use as a tumor contrast agent in MRI. *Magn Reson Imaging*, 14, 391-402.
- TOPP, K. 2011. *Kolloidale Goldnanopartikel : Synthese, Charakterisierung und Wirkung in Polymer-Fulleren-Solarzellen*.
- TRENTLER, T. J., DENLER, T. E., BERTONE, J. F., AGRAWAL, A. & COLVIN, V. L. 1999. Synthesis of TiO<sub>2</sub> Nanocrystals by Nonhydrolytic Solution-Based Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 121, 1613-1614.

- TURKEVICH, J., GARTON, G. & STEVENSON, P. C. 1954. The color of colloidal gold. *Journal of Colloid Science*, 9, 26-35.
- TWIEG, D. B. 1983. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Med Phys*, 10, 610-21.
- UENO, T., NAKAMURA, T., TORIMURA, T. & SATA, M. 2006. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. *Med Mol Morphol*, 39, 16-21.
- VAAGS, A. K., ROSIC-KABLAR, S., GARTLEY, C. J., ZHENG, Y. Z., CHESNEY, A., VILLAGOMEZ, D. A., KRUTH, S. A. & HOUGH, M. R. 2009. Derivation and characterization of canine embryonic stem cell lines with in vitro and in vivo differentiation potential. *Stem Cells*, 27, 329-40.
- VAN HECKE, P. E., MARCHAL, G. J. & BAERT, A. L. 1988. Use of shielding to prevent folding in MR imaging. *Radiology*, 167, 557-8.
- VIDAL, M. A., KILROY, G. E., LOPEZ, M. J., JOHNSON, J. R., MOORE, R. M. & GIMBLE, J. M. 2007. Characterization of equine adipose tissue-derived stromal cells: adipogenic and osteogenic capacity and comparison with bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Vet Surg*, 36, 613-22.
- VIEIRA, N. M., BRANDALISE, V., ZUCCONI, E., SECCO, M., STRAUSS, B. E. & ZATZ, M. 2010. Isolation, characterization, and differentiation potential of canine adipose-derived stem cells. *Cell Transplant*, 19, 279-89.
- VILAR, J. M., BATISTA, M., MORALES, M., SANTANA, A., CUERVO, B., RUBIO, M., CUGAT, R., SOPENA, J. & CARRILLO, J. M. 2014. Assessment of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritic dogs using a double blinded force platform analysis. *BMC Vet Res*, 10, 143.
- VILAR, J. M., MORALES, M., SANTANA, A., SPINELLA, G., RUBIO, M., CUERVO, B., CUGAT, R. & CARRILLO, J. M. 2013. Controlled, blinded force platform analysis of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells associated to PRGF-Endoret in osteoarthritic dogs. *BMC Vet Res*, 9, 131.
- VILLANUEVA, A., CANETE, M., ROCA, A. G., CALERO, M., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., SERNA, C. J., MORALES MDEL, P. & MIRANDA, R. 2009. The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells. *Nanotechnology*, 20, 115103.
- WANG, H., ZHENG, L., PENG, C., GUO, R., SHEN, M., SHI, X. & ZHANG, G. 2011. Computed tomography imaging of cancer cells using acetylated dendrimer-entrapped gold nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 2979-88.
- WANG, Z., WU, L. & CAI, W. 2010. Size-tunable synthesis of monodisperse water-soluble gold nanoparticles with high X-ray attenuation. *Chemistry*, 16, 1459-63.
- WEBB, A. A. & MUIR, G. D. 2000. The blood-brain barrier and its role in inflammation. *J Vet Intern Med*, 14, 399-411.
- WEBB, A. A., NGAN, S. & FOWLER, J. D. 2010. Spinal cord injury I: A synopsis of the basic science. *Can Vet J*, 51, 485-92.
- WEISHAUP, D., KÖCHLI, V. D., MARINCEK, B., KÖCHLI, V. D. & MARINCEK, B. 2009. Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 6. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- WEISSLEDER, R., STARK, D. D., ENGELSTAD, B. L., BACON, B. R., COMPTON, C. C., WHITE, D. L., JACOBS, P. & LEWIS, J. 1989. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR Am J Roentgenol*, 152, 167-73.
- WEN, S., LI, K., CAI, H., CHEN, Q., SHEN, M., HUANG, Y., PENG, C., HOU, W., ZHU, M., ZHANG, G. & SHI, X. 2013. Multifunctional dendrimer-entrapped gold



- nanoparticles for dual mode CT/MR imaging applications. *Biomaterials*, 34, 1570-1580.
- WENISCH, S., TRINKAUS, K., HILD, A., HOSE, D., HEISS, C., ALT, V., KLISCH, C., MEISSEL, H. & SCHNETTLER, R. 2006. Immunochemical, ultrastructural and electrophysiological investigations of bone-derived stem cells in the course of neuronal differentiation. *Bone*, 38, 911-21.
- WENISCH, S., TRINKAUS, K., HILD, A., HOSE, D., HERDE, K., HEISS, C., KILIAN, O., ALT, V. & SCHNETTLER, R. 2005. Human reaming debris: a source of multipotent stem cells. *Bone*, 36, 74-83.
- WILSON, R. 2008. The use of gold nanoparticles in diagnostics and detection. *Chem Soc Rev*, 37, 2028-45.
- WOOD, M. L. & HENKELMAN, R. M. 1985. MR image artifacts from periodic motion. *Med Phys*, 12, 143-51.
- WU, L., CAI, X., ZHANG, S., KARPERIEN, M. & LIN, Y. 2013. Regeneration of articular cartilage by adipose tissue derived mesenchymal stem cells: perspectives from stem cell biology and molecular medicine. *J Cell Physiol*, 228, 938-44.
- WU, L., LEIJTEN, J. C., GEORGI, N., POST, J. N., VAN BLITTERSWIJK, C. A. & KARPERIEN, M. 2011. Trophic effects of mesenchymal stem cells increase chondrocyte proliferation and matrix formation. *Tissue Eng Part A*, 17, 1425-36.
- WU, L., PRINS, H. J., HELDER, M. N., VAN BLITTERSWIJK, C. A. & KARPERIEN, M. 2012. Trophic effects of mesenchymal stem cells in chondrocyte co-cultures are independent of culture conditions and cell sources. *Tissue Eng Part A*, 18, 1542-51.
- XIE, J., XU, C., KOHLER, N., HOU, Y. & SUN, S. 2007. Controlled PEGylation of Monodisperse Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for Reduced Non-Specific Uptake by Macrophage Cells. *Advanced Materials*, 19, 3163-3166.
- XU, C., TUNG, G. A. & SUN, S. 2008. Size and Concentration Effect of Gold Nanoparticles on X-ray Attenuation As Measured on Computed Tomography. *Chem Mater*, 20, 4167-4169.
- YAACOB, I. I., NUNES, A. C., BOSE, A. & SHAH, D. O. 1994. Synthesis and Characterization of Magnetic Nanoparticles in Spontaneously Generated Vesicles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 168, 289-301.
- YALLAPU, M. M., FOY, S. P., JAIN, T. K. & LABHASETWAR, V. 2010. PEG-functionalized magnetic nanoparticles for drug delivery and magnetic resonance imaging applications. *Pharm Res*, 27, 2283-95.
- YANG, H., ZHUANG, Y., SUN, Y., DAI, A., SHI, X., WU, D., LI, F., HU, H. & YANG, S. 2011. Targeted dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging of tumors using multifunctional gadolinium-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 4584-93.
- YE, X., JIN, L., CAGLAYAN, H., CHEN, J., XING, G., ZHENG, C., DOAN-NGUYEN, V., KANG, Y., ENGHETA, N., KAGAN, C. R. & MURRAY, C. B. 2012. Improved size-tunable synthesis of monodisperse gold nanorods through the use of aromatic additives. *ACS Nano*, 6, 2804-17.
- YE, X., ZHENG, C., CHEN, J., GAO, Y. & MURRAY, C. B. 2013. Using Binary Surfactant Mixtures To Simultaneously Improve the Dimensional Tunability and Monodispersity in the Seeded Growth of Gold Nanorods. *Nano Letters*, 13, 765-771.
- YIN, H., TOO, H. P. & CHOW, G. M. 2005. The effects of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite. *Biomaterials*, 26, 5818-26.
- YIP, P. K. & MALASPINA, A. 2012. Spinal cord trauma and the molecular point of no return. *Mol Neurodegener*, 7, 6.

- YOON, T. J., YU, K. N., KIM, E., KIM, J. S., KIM, B. G., YUN, S. H., SOHN, B. H., CHO, M. H., LEE, J. K. & PARK, S. B. 2006. Specific targeting, cell sorting, and bioimaging with smart magnetic silica core-shell nanomaterials. *Small*, 2, 209-15.
- YOUNG, H. E., STEELE, T. A., BRAY, R. A., HUDSON, J., FLOYD, J. A., HAWKINS, K., THOMAS, K., AUSTIN, T., EDWARDS, C., CUZZOURT, J., DUENZL, M., LUCAS, P. A. & BLACK, A. C., JR. 2001. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors. *Anat Rec*, 264, 51-62.
- YU, Y., WU, Y., LIU, J., ZHAN, Y. & WU, D. 2016. Ultrasmall dopamine-coated nanogolds: preparation, characteristics, and CT imaging. *Journal of Experimental Nanoscience*, 11, S1-S11.
- ZHANG, Y., TAO, H., GU, T., ZHOU, M., JIA, Z., JIANG, G., CHEN, C., HAN, Z., XU, C., WANG, D., HE, Q. & RUAN, D. 2015. The effects of human Wharton's jelly cell transplantation on the intervertebral disc in a canine disc degeneration model. *Stem Cell Res Ther*, 6, 154.
- ZHAO, W., LI, J. J., CAO, D. Y., LI, X., ZHANG, L. Y., HE, Y., YUE, S. Q., WANG, D. S. & DOU, K. F. 2012. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 18, 1048-58.
- ZHOU, B., XIONG, Z., WANG, P., PENG, C., SHEN, M., MIGNANI, S., MAJORAL, J. P. & SHI, X. 2018. Targeted tumor dual mode CT/MR imaging using multifunctional polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles loaded with gadolinium. *Drug Deliv*, 25, 178-186.
- ZHOU, C., LONG, M., QIN, Y., SUN, X. & ZHENG, J. 2011. Luminescent gold nanoparticles with efficient renal clearance. *Angew Chem Int Ed Engl*, 50, 3168-72.
- ZHUO, J. & GULLAPALLI, R. P. 2006. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: MR artifacts, safety, and quality control. *Radiographics*, 26, 275-97.
- ZUK, P. A., ZHU, M., MIZUNO, H., HUANG, J., FUTRELL, J. W., KATZ, A. J., BENHAIM, P., LORENZ, H. P. & HEDRICK, M. H. 2001. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 7, 211-28.
- ZVAIFLER, N. J., MARINOVA-MUTAFCHIEVA, L., ADAMS, G., EDWARDS, C. J., MOSS, J., BURGER, J. A. & MAINI, R. N. 2000. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res*, 2, 477-88.

M. ANHANG

12 Messdaten

12.1 Messdaten der Computertomografie

Sequenz	Konzentration		1	0,6	0,36	0,216	0,1296	0,07776	0,04665	0,02799			0,00362797	0,0021767	0,0013060	H <sub>2</sub> O
	Mittelwert (HE):	SD:								6	36	616				
Body, NATIV, Helical	2975,63	2920,40			2828,03	2502,80	1542,50	926,00	547,37	392,27	235,03	145,83	81,83	45,67	14,30	19,93
			0,52	36,43	121,98	182,96	72,74	61,58	35,97	6,36	5,08	1,88	0,53	1,50	0,24	1,96
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	2976,00	2976,00			2976,00	2970,10	1887,23	1156,93	720,70	454,73	289,30	190,40	128,33	92,27	69,67	52,90
			0,00	0,00	0,00	3,85	1,75	5,79	7,16	3,42	3,70	1,51	0,95	1,79	1,65	2,52
Recon, NATIV WT	2976,00	2976,00			2975,67	2692,43	1694,00	1018,10	580,93	378,43	213,77	132,53	79,17	42,40	18,87	24,93
			0,00	0,00	0,29	24,93	21,73	11,31	6,98	4,90	8,04	1,85	1,30	1,12	1,36	0,63
Body, Helical	2976,00	2976,00			2976,00	2976,00	2096,60	1310,33	836,27	533,47	357,00	243,13	174,60	132,27	109,07	83,63
			0,00	0,00	0,00	0,00	10,86	8,23	5,58	3,86	3,33	3,84	1,66	2,15	2,53	4,19

Tabelle 30: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)

HAuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

Sequenz	Konzentration		0,266667	0,17777	0,11851	0,07901	0,05267	0,03511	0,02341	0,01560			0,006937	0,004624	0,003083	0,002055	H <sub>2</sub> O
	Mittelwert (HE):	SD:								7	1	7					
Body, NATIV, Helical	2976,00	2976,00			2285,73	1616,67	1153,97	835,27	616,33	473,63	375,83	309,77	268,73	235,47	214,77	177,73	154,80
			0,00	0,00	57,59	29,24	41,46	11,75	7,82	9,61	7,62	8,92	9,00	5,58	6,08	9,09	5,73
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	2976,00	2591,63			1779,77	1216,57	831,30	567,43	389,97	272,77	191,03	138,90	101,90	77,07	63,37	48,60	29,93
			0,00	35,46	18,61	13,48	7,03	4,97	4,66	4,20	1,93	1,42	1,07	2,74	0,62	1,24	2,56
Recon, NATIV WT	2973,03	2471,33			1710,50	1161,60	780,50	532,30	360,57	248,03	168,87	120,23	83,80	58,83	43,23	33,77	15,00
			4,20	81,21	26,47	19,80	22,29	9,17	6,42	2,87	2,97	6,26	1,02	3,35	2,44	2,73	3,31
Body, Helical	2976,00	2744,93			1906,17	1326,27	917,10	640,17	450,37	321,07	230,80	172,60	133,30	107,17	88,90	73,87	51,70
			0,00	53,92	30,36	18,62	12,77	5,65	4,05	3,60	3,64	2,62	2,86	1,68	1,07	2,00	1,08

Tabelle 31: Messwerte im Computertomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)

HAuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

Sequenz	Konzentration																
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	-5,37	1200	720	432	259,2	155,52	93,312	55,9872	33,5923	20,1553	12,09325	7,25594	4,35356	2,6121388	1,5672832	H <sub>2</sub> O
	SD:			-10,57	-17,60	-15,80	-20,57	-25,40	-34,53	-49,73	-21,13	-32,93	-14,40	-23,67	-25,07	-40,37	82
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	1,52	0,90	1,50	35,63	34,33	31,27	33,40	33,67	31,00	30,60	34,27	30,17	29,20	27,67	28,77	30,70
	SD:			40,17													
Recom, NATIV WT	Mittelwert (HE):	2,67	2,30	-4,37	-10,43	-7,27	-5,67	-32,60	-22,87	-12,00	-25,33	-14,40	-12,00	-15,43	6,03	-4,37	
	SD:			4,37	1,043	7,27	5,67	32,60	22,87	12,00	25,33	14,40	12,00	15,43			
Body, Helical	Mittelwert (HE):	1,14	0,41	2,25	0,83	1,07	0,63	0,71	1,01	1,06	0,91	0,14	1,40	1,97	1,76	1,37	
	SD:			68,00	70,43	64,67	65,10	72,80	67,00	64,23	68,93	62,37	63,50	66,47	55,63	62,83	
		5,98	2,92	1,63	1,00	2,72	4,85	1,67	2,97	1,82	3,62	2,16	2,32	1,97	1,91	1,91	4,12

Tabelle 32: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)

AuNPs = Goldnanopartikel, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

Sequenz	Konzentration																H <sub>2</sub> O
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	47,4	28,44	17064,0	10,2384	6,14304	3,68382	2,21149	0,79613	0,4776827	0,286609674	0,171965805	0,1031794	0,0619076	83		
	SD:							44	664	7984							
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	163,53	110,90	78,50	61,30	50,33	43,53	38,87	34,40	32,83	33,37	32,63	27,20	31,60	29,43	30,27	
	SD:	1,18	2,27	1,98	0,78	1,21	1,48	1,07	3,51	1,76	1,01	1,81	6,06	2,90	2,60	3,60	
Recom, NATIV WT	Mittelwert (HE):	107,57	65,13	18,10	19,07	7,23	1,93	-3,47	-11,00	-6,73	-7,37	-11,17	-6,07	-5,93	4,07	0,77	
	SD:	3,23	2,50	1,44	1,82	0,92	0,59	0,53	1,45	1,22	1,02	0,68	1,16	1,42	2,49	1,26	
Body, Helical	Mittelwert (HE):	208,77	153,93	117,13	96,40	87,70	81,30	71,97	61,50	63,70	66,97	66,93	66,10	65,60	59,77	62,63	
	SD:	1,01	3,37	1,71	0,54	2,11	6,86	4,14	7,15	2,47	2,53	2,49	3,27	0,90	3,29	1,80	

Tabelle 33: Messwerte im Computertomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)

AuNPs = Goldnanopartikel, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

[illegible]

Sequenz	Konzentration	0.2	0.12	0.072	0.0432	0.02592	0.01555	0.00933	0.004589	0.00335	0.0020155	0.001209324	0.000725494	0.0004353	0.0002612	H <sub>2</sub> O
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	17.70	-11.63	-11.43	-20.43	-22.77	-26.63	-18.47	-84.37	-38.43	-12.07	-19.87	-20.40	-27.90	-21.77	-10.10
	SD:	1.37	0.46	0.83	1.09	0.33	1.92	0.79	0.78	1.11	33.37	2.09	3.13	4.12	3.06	1.72
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	64.47	46.77	46.07	34.93	32.17	33.40	29.03	33.37	33.40	35.37	33.37	34.53	31.10	29.30	31.37
	SD:	2.85	2.78	1.89	0.78	1.22	1.22	0.87	1.85	2.37	0.45	0.56	1.44	0.88	1.91	1.17
Recon, NATIV WT	Mittelwert (HE):	22.73	-5.93	1.67	-10.23	-10.30	-11.77	-11.70	-62.73	-31.67	-22.27	-18.63	-10.33	-19.87	3.03	-0.60
	SD:	0.82	0.12	0.25	0.85	0.14	0.58	1.34	0.79	1.21	2.15	1.33	2.61	2.10	2.74	0.37
Body, Helical	Mittelwert (HE):	96.27	86.20	78.77	68.73	57.83	58.83	60.83	57.63	67.00	68.30	67.47	59.23	58.37	55.10	58.77
	SD:	7.23	2.62	1.41	1.68	2.39	3.59	1.14	4.00	1.98	2.86	3.75	1.07	1.87	3.98	0.87

Tabelle 36: Messwerte im Computertomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)

AuNPs = Goldnanopartikel, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Nanometer, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

Sequenz	Konzentration	0.788	0.4728	0.28368	0.17020	0.10212	0.06127	0.03876	0.02205	0.01323	0.0079412	0.004764735	0.002858841	0.0017153	0.0010291	H <sub>2</sub> O
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	2976.00	2976.00	2972.37	2646.60	1657.63	1041.37	623.97	378.30	195.43	130.70	78.23	46.43	18.70	20.30	-9.23
	SD:	0.00	0.00	5.14	63.74	50.67	32.51	22.11	12.24	3.76	2.92	2.30	1.86	1.44	2.08	1.36
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	2976.00	2976.00	2974.50	2035.60	1294.00	830.87	527.07	344.00	221.27	152.47	101.97	76.10	59.33	47.73	28.13
	SD:	0.00	0.00	1.53	20.68	13.73	9.54	8.17	4.74	4.34	2.98	1.17	2.79	2.11	2.37	3.65
Recon, NATIV WT	Mittelwert (HE):	2976.00	2976.00	2723.27	1750.03	1089.47	593.97	434.17	258.73	124.73	90.27	56.33	34.40	14.17	20.57	1.80
	SD:	0.00	0.00	147.60	50.38	29.61	16.41	8.46	10.55	1.59	1.28	1.30	1.23	1.31	1.76	0.78
Body, Helical	Mittelwert (HE):	2976.00	2976.00	2976.00	2975.00	2048.40	1296.67	836.03	545.70	363.03	250.23	179.50	134.80	108.73	80.00	64.13
	SD:	0.00	0.00	0.00	0.86	19.69	9.73	10.28	7.42	1.03	2.47	1.40	0.64	1.49	4.24	4.56

Tabelle 37: Messwerte im Computertomografen des Iohexol 300

HE = Hounsfield Einheiten, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil



Sequenz	Konzentration		9.1	5.46	3.276	1.9656	1.17936	0.70761	0.42456	0.25474	0.15284	0.0917070	0.05502422	0.033014332	0.0198087	0.0118852	H <sub>2</sub> O
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	81.53	50.37	6.33	3.13	-0.33	-18.80	-8.17	-18.30	-15.83	-21.50	0.22	-14.13	-25.57	-18.00	-0.57	-10.17
	SD:	0.62	3.39	1.32	0.47	0.97	1.26	1.31	0.70	1.50	1.50	0.22	0.62	0.81	0.54	3.04	1.44
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	112.08	75.98	57.98	44.65	36.23	23.50	26.83	24.38	24.38	26.80	20.20	26.48	23.55	21.95	23.75	23.75
	SD:	0.41	0.78	2.05	0.95	2.57	4.45	2.33	2.29	1.21	2.15	2.15	1.72	2.01	1.07	2.66	0.50
Recon, NATIV WT	Mittelwert (HE):	85.50	53.87	16.83	9.23	5.13	-7.00	-2.23	-12.67	-7.80	-3.57	-6.20	-14.13	-6.03	6.30	-0.27	-0.27
	SD:	1.85	2.97	0.69	0.66	1.18	0.22	1.25	0.52	0.45	0.37	1.02	0.17	0.68	1.10	0.87	0.87
Body, Helical	Mittelwert (HE):	202.27	146.93	120.00	96.30	86.03	73.70	71.93	72.10	66.83	64.07	66.83	70.37	66.47	58.17	57.87	57.87
	SD:	2.41	3.31	0.86	1.14	3.21	4.19	2.56	3.29	1.70	0.84	3.31	0.95	4.03	4.63	2.15	2.15

Tabelle 40: Messwerte im Computertomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)

AuNRs = Goldnanostäbchen, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil

Sequenz	Konzentration		12670	8446.66	5631.11	3754.07	2502.71	1668.47	1112.31	741.545	494.363	329.57577	219.717184	146.4781227	97.652081	65.101387	H <sub>2</sub> O
Body, NATIV, Helical	Mittelwert (HE):	187.53	182.33	181.13	181.07	176.50	175.87	175.73	179.00	172.03	172.73	172.73	172.80	173.37	173.77	160.50	160.60
	SD:	5.90	7.10	5.93	5.99	6.60	6.11	4.73	7.84	4.33	4.07	1.90	2.46	3.97	8.21	6.21	6.21
Wrist, NATIV KNOCHEN, Helical	Mittelwert (HE):	36.00	35.37	33.10	31.83	31.87	30.97	30.70	31.50	28.90	29.50	29.00	30.93	29.77	28.50	27.57	27.57
	SD:	1.10	0.74	1.57	1.32	0.83	2.22	1.84	1.99	1.71	1.80	1.80	1.68	1.84	1.18	0.93	2.42
Recon, NATIV WT	Mittelwert (HE):	19.60	17.90	15.93	14.50	14.27	13.43	13.00	12.60	13.83	13.17	11.50	13.37	10.97	11.37	12.97	12.97
	SD:	0.54	1.27	1.47	1.99	2.00	1.03	1.22	1.57	1.11	1.44	2.06	1.41	2.10	2.82	4.71	4.71
Body, Helical	Mittelwert (HE):	66.07	58.47	58.93	59.60	57.33	57.00	55.57	55.83	50.53	54.83	56.47	53.77	53.90	51.30	51.33	51.33
	SD:	3.09	1.45	3.60	1.74	5.05	1.42	2.64	1.38	4.37	1.23	1.53	4.03	2.86	4.79	1.51	1.51

Tabelle 41: Messwerte im Computertomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm)

Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Goldnanostäbchen, HE = Hounsfield Einheiten, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, SD = Standard Deviation, WT = Weichteil



## 12.2 Messdaten der 1 Tesla Magnetresonanztomografie

Squaz	Konzentration	1	0.6	0.36	0.216	0.1296	0.07776	0.046656	0.0279936	0.0167961	0.0100776	0.0060466	0.0036279	0.0021767	0.0013060	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	1864.20 298.82	1963.47 282.10	1968.07 162.66	1851.03 2.01	2083.80 143.51	574.77 58.71	994.57 53.48	1386.70 164.30	1803.07 83.08	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	280.27 28.03	179.153 101.71
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1825.63 13.49	1953.23 18.26	1889.27 21.85	1817.67 27.35	1993.10 218.16	508.23 31.67	887.17 16.66	1326.07 46.01	1679.87 36.08	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	264.80 5.10	1658.90 54.42
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1853.83 61.86	2076.87 126.59	2313.33 78.06	2315.30 256.90	2949.73 175.95	21.23 30.03	227.67 21.56	600.33 21.40	1038.90 159.41	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	1637.11 246.78	103.17 10.00
T2_TSE	Mittelwert: SD:	2331.63 25.97	2209.70 37.34	1913.23 80.36	1651.87 122.53	1680.27 99.73	105.17 7.37	383.73 18.69	747.60 215.29	1824.77 60.02	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	185.120 52.62	181.20 12.00
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	1875.07 281.69	1755.30 29.07	1705.10 128.78	1607.90 117.36	2452.50 204.30	2101.07 229.38	2426.90 374.08	2347.70 192.66	2306.80 293.24	0.00 0.00	0.00 0.00	159.57 42.26	668.87 44.32	1513.37 42.60	171.960 17.53
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	2278.67 53.76	2119.00 29.51	2001.47 106.16	1970.67 63.54	2174.07 67.47	949.13 70.01	1233.93 25.27	1587.27 83.62	2059.60 90.88	0.00 0.00	0.00 0.00	211.90 52.41	386.80 19.38	586.80 23.89	161.060 5.41
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	7128.57 2003.10	5930.33 1061.45	4659.07 1940.99	3462.23 199.04	3128.23 860.53	2042.63 951.72	3432.57 1429.49	47788.67 2080.95	66732.03 1674.95	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	7708.57 1272.86	15497.07 157.54

Tabelle 42: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure ( $\text{HAuCl}_4$ )

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo,  $\text{H}_2\text{O}$  = destilliertes Wasser, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

[illegible]

Tabelle 43: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)

3D = Dreidimensional, ANPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	47.4	28.44	17064.00	10.2384	6.14304	3.685824	2.2114944	1.3268966	0.7961379	0.4776827	0.2866996	0.1719658	0.1031794	0.0619076	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	1920.13 257.98	1768.97 109.52	1694.63 219.46	1760.43 203.82	2236.77 30.64	1723.23 134.15	1592.17 72.39	1390.37 91.15	1718.20 139.40	1822.50 82.67	1606.87 77.19	1579.87 87.21	1621.73 67.52	1847.93 55.67	1788.77 94.85
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1663.33 36.90	1674.60 4.76	1506.40 17.68	1544.73 16.00	1984.60 12.09	1512.63 14.86	1463.40 21.95	1462.17 15.83	1573.27 14.54	1577.77 59.07	1435.70 70.33	1462.03 34.93	1432.77 27.30	1658.90 31.58	1828.97 113.7
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1933.07 49.41	1835.53 19.63	1745.20 26.29	1812.63 23.86	2137.13 47.37	1736.83 76.16	1736.83 44.15	1746.43 41.50	1830.93 14.55	1888.40 113.62	1730.93 123.17	1669.67 67.74	1694.07 122.10	1869.93 56.40	1738.30 34.23
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1967.17 29.96	1731.60 22.29	1661.63 13.84	1732.10 4.44	2065.33 14.17	1621.10 56.76	1569.23 27.20	1621.13 25.85	1848.90 23.61	1890.80 132.19	1622.73 104.36	1585.03 50.72	1617.13 75.22	1844.03 73.35	2013.37 90.89
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	2487.87 299.63	2075.40 372.90	2130.60 313.42	2153.03 320.04	2957.03 231.57	2054.90 212.38	2088.17 262.14	2069.27 312.70	2138.47 390.54	2184.97 244.96	1951.37 260.59	1952.67 237.55	2019.03 272.87	2259.67 230.87	2441.53 300.05
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	1949.83 182.23	1777.40 87.49	1728.67 99.40	1807.07 80.84	2082.83 99.27	1698.53 165.33	1676.93 107.91	1732.37 115.73	1911.73 110.12	1773.07 230.94	1630.20 192.79	1626.37 146.01	1653.97 195.24	1812.93 181.43	1919.53 210.19
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	14320.93 1176.82	13488.13 644.39	13276.63 440.27	15601.60 762.84	12592.53 736.72	12309.00 1210.61	12639.20 721.25	13405.07 614.61	12940.73 224.43	12789.70 1384.96	12930.73 224.43	12943.63 224.43	12943.63 224.43	14501.30 201.74	11457.40 1055.27

Tabelle 44: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	47.4	28.44	17064.00	10.2384	6.14304	3.685824	2.2114944	1.3268966	0.7961379	0.47768	0.2866996	0.1719658	0.1031794	0.0619076	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	2268.47 254.96	2049.73 101.48	1873.73 175.09	2153.10 141.39	1672.00 172.58	1952.57 312.41	1878.80 185.79	1932.00 254.15	2106.10 387.83	148.83 106.65	184.03 56.60	1782.57 32.91	1813.93 55.62	2182.07 87.15	2093.97 61.48
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1970.23 9.65	1926.50 28.96	1602.20 114.81	1888.60 16.57	1592.40 84.60	1765.57 140.25	1618.07 172.57	1937.90 39.10	1903.30 90.56	0.00 0.00	0.00 0.00	655.80 170.00	831.63 267.53	2041.93 5.01	1821.63 62.58
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1782.40 103.93	1552.50 191.98	1422.93 483.06	1713.73 173.64	1581.73 189.03	1666.87 169.10	1653.03 183.58	1744.73 213.69	1778.10 239.86	1788.00 0.00	340.93 71.97	1898.50 28.36	1908.27 28.78	1741.13 53.44	1854.53 503.72
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1889.50 52.02	1749.00 83.60	1978.10 259.08	1695.10 36.27	1483.20 110.97	1822.03 32.78	1587.63 213.95	1756.27 55.04	1866.40 69.67	1761.50 192.18	183.07 23.40	1913.77 120.59	1902.70 112.41	1766.90 78.69	1614.72 409.32
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	1749.03 112.93	1911.90 226.47	1824.73 316.09	1805.43 92.61	1201.87 144.31	1504.63 570.86	1516.70 283.72	2075.27 294.01	2074.27 297.78	2768.80 100.57	1021.07 106.92	1876.93 128.34	1940.97 205.00	2832.97 125.83	1765.87 397.01
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	1793.90 266.41	1933.53 112.01	1712.57 176.43	1791.97 188.41	1546.27 332.31	1952.67 247.41	2008.60 171.44	2067.20 207.44	2094.00 230.34	1814.43 466.02	2035.37 105.89	1943.20 278.31	1927.57 341.03	2118.20 79.44	1534.33 245.26
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	96541.13 1195.73	10041.23 418.64	9999.40 764.52	9558.57 665.52	8133.93 1021.62	9421.80 1234.59	9722.47 859.49	9759.90 1076.35	9993.77 1397.75	8536.50 849.49	9352.27 782.41	9037.00 735.51	10156.13 773.34	9679.40 124.28	10841.17 526.64

Tabelle 45: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	4,5	3	2	1,3333333	0,8888888	0,5925925	0,3950617	0,2637444	0,1755829	0,1170553	0,0780348	0,0520245	0,0346530	0,02312204	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	1657,97 135,89	1366,03 48,60	1310,40 68,74	1380,90 54,09	1298,20 69,72	1372,47 59,55	1249,30 57,39	1303,30 58,99	1248,30 70,47	1520,97 73,97	1624,10 53,00	1615,90 48,77	1689,47 81,64	1524,60 92,69	1523,87 20,37
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1509,80 23,56	1349,17 30,07	1247,33 17,37	1309,60 19,01	1273,63 23,65	1311,83 4,09	1218,53 47,32	1247,07 9,66	1227,80 28,35	1465,97 32,17	1521,53 3,43	1505,13 3,83	1593,23 24,13	1521,33 38,44	1911,07 19,26
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1738,93 56,20	1698,80 63,25	1694,50 61,03	1733,17 66,65	1750,43 81,25	1732,10 45,91	1737,40 72,35	1797,00 66,81	1734,20 84,99	1881,43 70,14	1836,97 48,74	1838,70 52,79	1889,00 84,88	1755,20 86,68	2017,57 21,01
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1770,73 12,56	1657,20 6,87	1660,77 10,35	1692,60 23,10	1761,63 41,15	1676,83 8,04	1690,93 5,50	1735,70 2,38	1714,03 11,77	1956,37 14,88	1782,97 3,19	1752,57 4,11	1822,17 10,14	1750,63 2,10	1082,20 50,36
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	2157,23 54,84	1956,20 71,79	1832,13 100,69	1938,10 82,57	2084,43 26,28	2003,33 38,94	2029,07 36,18	2124,50 1,20	2037,57 84,78	2286,37 1707,97	2241,53 1737,07	2328,57 1702,77	2331,23 1752,37	2149,30 162,67	1333,17 1116,20
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	1662,40 55,55	1576,13 43,31	1569,27 37,54	1625,80 58,13	1710,97 81,56	1644,13 46,78	1641,93 47,51	1708,70 68,98	1807,97 88,03	1707,97 65,84	1737,07 47,92	1702,77 48,01	1752,37 72,16	1642,67 77,04	66,14 66,14
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	2569,10 89,81	2393,80 62,05	2351,83 70,89	2431,63 81,81	2528,63 87,75	2411,47 75,90	2389,70 73,43	2484,70 48,67	2488,20 102,88	2695,60 65,42	2544,43 64,96	2497,40 59,14	2617,23 101,86	2337,77 126,14	681,43 48,23

Tabelle 46: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm)

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	0,2	0,12	0,072	0,0432	0,02592	0,015552	0,0093312	0,0055987	0,0033592	0,0020155	0,0012093	0,0007255	0,0004353	0,0002612	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	1777,03 213,59	1664,90 113,46	1482,77 290,42	1574,57 109,48	1816,40 237,65	1552,37 96,10	1370,73 112,57	1440,53 100,50	1521,07 52,99	1682,00 79,65	1636,93 114,62	1324,67 29,62	1553,57 41,52	1684,87 24,54	1713,23 103,5
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1706,30 134,99	1607,03 125,35	1394,93 157,66	1563,77 90,66	1648,30 91,43	1503,60 25,26	1278,60 12,84	1460,17 5,19	1475,87 23,85	1496,93 32,36	1499,47 33,21	1389,23 21,64	1553,20 86,53	1705,47 280,92	1683,50 184,5
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1991,73 28,92	1834,30 25,49	1821,73 52,08	1864,83 43,51	2108,87 77,05	1574,03 206,25	1658,73 62,61	1730,83 10,21	1796,07 146,21	1793,80 80,30	1727,53 48,63	1530,93 61,75	1350,13 126,17	1384,90 279,59	2145,87 305,17
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1966,07 22,40	1597,47 150,95	1789,57 117,34	1866,23 97,23	2088,07 43,17	1816,77 74,16	1700,00 33,78	1804,97 16,50	1884,03 70,38	1902,03 42,68	1749,93 39,51	1659,57 109,49	1991,17 211,94	2239,83 266,61	2094,17 134,39
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	1883,80 133,81	1618,97 184,61	1764,53 277,33	1645,90 97,50	2547,67 425,36	1622,83 299,92	1485,13 217,22	1440,23 161,39	1757,50 116,71	1828,33 90,48	1660,70 112,02	1541,70 208,29	1732,70 246,85	1806,70 242,84	1951,57 90,58
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	2113,60 74,49	1841,07 36,91	1843,40 92,94	1881,87 92,72	2053,23 90,44	1773,07 181,74	1831,50 95,16	1865,30 118,81	2104,30 90,50	2068,83 95,33	1883,13 70,15	1622,37 139,25	1992,37 121,20	2126,30 188,41	1877,40 171,4
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	13711,57 286,26	12681,60 296,31	12544,77 195,78	13235,90 211,24	15446,87 286,62	12014,76 972,16	11690,13 554,88	12185,40 352,81	13897,83 279,23	13421,97 338,65	12537,60 273,85	11193,70 988,54	11851,60 1253,09	14223,97 743,82	13306,97 257,58

Tabelle 47: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)

3D = Dreidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	0.788	0.4728	0.28368	0.170208	0.1021248	0.0612748	0.0357649	0.0220589	0.0132533	0.0079412	0.0047647	0.0028588	0.0017153	0.0010291	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	2050.00 191.13	1942.43 143.87	1758.27 76.08	1814.20 114.76	2016.87 154.69	1713.93 122.59	1582.50 242.26	1678.80 184.73	1600.40 137.93	2248.77 435.65	1899.03 240.92	1740.13 126.03	1793.17 160.71	1833.70 270.01	1811.03 107.58
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1890.77 17.44	1748.10 4.93	1620.37 14.35	1660.00 15.81	1760.80 19.76	1494.27 11.67	1457.20 89.17	1527.30 24.12	1341.67 46.96	1367.03 71.82	1447.53 10.05	1410.80 19.78	1335.90 4.49	1576.67 24.43	1615.13 73.67
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	1974.20 157.42	1905.43 85.26	1835.20 61.36	1878.43 69.50	2086.17 100.80	1667.63 120.97	1640.50 157.56	1726.10 154.38	1878.40 62.89	959.20 48.38	1233.17 36.53	1450.43 82.25	1483.47 34.39	1689.83 60.43	1591.77 24.04
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1876.00 72.76	1627.80 22.11	1558.03 28.09	1618.33 6.97	1718.00 12.55	1532.00 52.59	1441.20 212.77	1417.23 74.91	1661.43 49.69	2633.03 241.91	2087.83 98.79	191.43 36.10	154.23 263.55	1711.60 103.93	1890.40 72.09
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	2977.73 563.95	2822.40 462.70	2682.00 508.07	2657.10 181.04	3822.37 347.23	2273.97 272.49	2445.93 351.31	2498.37 144.58	2294.17 214.20	1259.60 182.76	1397.63 166.64	1397.63 165.16	1472.57 78.97	2197.97 168.73	1772.10 433.24
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	2088.70 198.69	1874.93 124.69	1821.07 135.30	1876.80 118.89	1957.10 110.24	1663.03 168.23	1531.00 193.44	1579.03 174.74	1793.27 151.85	1969.80 310.14	1747.93 201.51	1478.90 134.00	1795.97 129.33	1636.46 165.46	1608.80 274.72
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	13180.70 736.62	11914.37 352.60	11447.40 305.33	11519.50 176.58	13344.97 624.19	12220.13 729.31	11033.00 1332.87	11199.40 986.98	12091.80 374.39	33459.00 4821.51	21946.67 2075.87	16486.53 732.58	13573.77 596.70	13510.20 1383.63	15880.57 381.02

Tabelle 48: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300

3D = Dreidimensional, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	6.6666666	4.4444444	2.9629629	1.9753086	1.3108724	0.8779149	0.5852766	0.3901844	0.2601229	0.1734152	0.1156011	0.0770734	0.0513823	0.0342548	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: SD:	1804.87 31.11	1320.70 38.75	1286.07 84.33	1426.63 26.49	1527.43 60.92	1339.20 157.57	1304.43 76.63	1341.40 44.45	1510.10 34.75	1599.37 20.99	1561.23 14.88	1308.47 12.31	1611.97 55.93	1804.47 53.91	1714.60 40.26
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: SD:	1755.20 37.59	1313.57 41.07	1310.33 65.82	1326.63 17.43	1527.30 46.05	1365.53 82.69	1328.57 39.57	1406.13 47.02	1615.43 72.38	1563.10 25.53	1512.93 33.99	1441.73 19.37	1616.17 27.60	1848.43 102.12	1667.27 34.98
T2W_TSE	Mittelwert: SD:	2246.27 481.03	1890.90 283.16	1795.80 205.04	1889.63 247.35	2193.73 394.43	1837.43 231.87	1741.20 146.80	1870.90 197.44	2231.77 406.76	2235.50 468.34	1967.20 296.46	1869.60 208.23	2033.00 267.74	2395.87 395.13	2084.93 237.67
T2_TSE_	Mittelwert: SD:	1721.93 19.39	1582.00 26.10	1571.57 30.74	1615.50 24.39	1839.87 23.08	1553.40 21.56	1549.27 33.17	1621.63 31.86	1801.93 25.80	1737.77 23.15	1563.00 71.58	1572.33 54.21	1623.87 70.85	1870.40 154.38	1835.33 487.30
T2W_3D_FFE	Mittelwert: SD:	1792.27 24.00	1513.00 9.68	1438.90 42.45	1480.07 38.47	1720.90 14.22	1427.93 43.11	1383.37 52.87	1495.77 5.52	1696.07 34.29	1782.70 55.35	1573.13 68.24	1509.50 66.81	1563.90 57.86	1781.47 78.73	1834.27 89.78
PDW_DR_TSE	Mittelwert: SD:	1806.67 34.71	1615.10 27.00	1560.00 22.22	1641.57 29.85	1945.73 38.28	1601.77 23.93	1570.10 21.79	1677.33 30.74	1952.47 53.98	1907.80 52.37	1657.03 15.03	1597.70 10.80	1695.90 38.04	1991.83 81.13	1937.30 32.04
T1W_TSE	Mittelwert: SD:	11580.57 211.18	10364.57 88.84	9997.03 49.78	10400.93 104.94	12072.03 59.47	9902.50 36.10	9602.03 58.04	10164.80 69.61	11786.07 204.28	11434.20 83.23	10215.40 42.52	10056.53 49.85	10637.53 32.71	12784.70 113.82	13430.30 411.96

Tabelle 49: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm)

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, T1W = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration																	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: 1839.30	1611.87	1621.70	1628.67	1419.73	1532.80	1498.33	1408.37	1588.40	1447.50	1479.53	1471.73	1504.70	1909.47	1504.70	1909.47	1728.37	
	SD: 146.88	136.40	120.36	147.82	204.27	154.42	124.14	80.21	47.05	241.78	216.64	72.06	161.19	107.16	161.19	107.16	151.08	
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: 1782.50	1500.00	1399.77	1443.47	1247.63	1527.97	1418.80	1435.97	1512.23	1332.93	1396.57	1425.63	1327.87	1698.93	1327.87	1698.93	1617.20	
	SD: 47.71	29.75	103.81	93.05	23.19	13.05	23.15	6.49	35.24	64.66	6.20	40.02	2.70	129.20	2.70	129.20	51.01	
T2W_TSE	Mittelwert: 1593.90	1312.07	1505.00	1558.67	1602.50	1445.90	1400.67	1626.37	1392.30	1445.00	1557.77	1681.60	1482.97	244.06	1482.97	244.06	1667.63	
	SD: 235.59	287.76	160.55	110.91	121.10	246.92	245.57	80.09	225.33	264.58	219.62	60.38	323.33	248.08	323.33	248.08	173.67	
T2_TSE_	Mittelwert: 2041.37	1733.27	1612.23	1689.07	1914.73	1728.03	1657.83	1703.83	1811.47	1340.47	1792.80	1725.60	1728.93	1753.40	1728.93	1753.40	1942.03	
	SD: 15.48	107.33	152.21	84.55	71.45	79.35	71.98	66.84	124.13	354.10	85.93	25.41	124.80	133.28	124.80	133.28	55.58	
T2W_3D_FFE	Mittelwert: 1596.07	1572.17	1338.63	1351.87	1456.90	1434.57	1414.13	1356.93	1555.30	921.50	1611.77	1338.53	1574.63	1668.07	1338.53	1574.63	1739.67	
	SD: 136.21	188.53	184.94	129.31	262.48	171.66	255.75	147.41	364.23	238.28	197.36	179.67	172.26	461.06	179.67	172.26	191.03	
PDW_DR_TSE	Mittelwert: 2120.00	1838.53	1797.90	1709.70	1838.67	1884.93	1837.17	1766.73	1846.80	1503.90	1871.30	1779.33	1809.27	1728.40	1779.33	1809.27	1718.50	
	SD: 100.36	124.69	36.25	176.37	193.56	103.43	101.50	164.29	205.93	227.29	99.50	148.06	133.43	250.40	148.06	133.43	246.22	
T1W_TSE	Mittelwert: 16074.87	14339.13	13792.53	13525.30	14476.43	14069.30	13761.77	13304.83	15116.83	12010.77	14865.87	13416.10	14432.93	16353.80	14432.93	16353.80	15655.97	
	SD: 1768.85	448.22	346.79	857.93	784.49	321.39	285.03	615.37	260.91	945.39	301.37	226.10	456.28	266.79	301.37	456.28	520.55	

Tabelle 50: Messwerte im 1 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)

3D = Dreidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, TIW = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration																	H <sub>2</sub> O
T2W_FFE slices 17	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	287,10	661,23	880,23	1149,23	1452,60	1740,07	1787,57	1782,60	1619,50	1782,60	1619,50	1590,30	
	SD: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	19,13	32,14	13,88	19,97	11,97	25,68	30,91	16,15	30,46	16,15	30,46	82,87	
T2W_FFE slices 60	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	265,80	518,83	824,30	1096,70	1422,13	1558,43	1686,87	1784,47	1712,10	1686,87	1712,10	1853,90	
	SD: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,95	11,64	20,33	27,28	51,30	19,86	24,86	21,98	31,18	21,98	31,18	114,61	
T2W_TSE	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	199,93	509,80	904,07	1355,53	1794,73	2099,30	2317,07	2099,30	2317,07	2062,63	
	SD: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,72	17,81	23,82	22,91	43,88	200,28	86,86	200,28	86,86	263,37	
T2_TSE_	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	146,83	443,57	932,67	1471,73	1835,70	1986,53	1897,13	1818,63	1897,13	1818,63	969,57	
	SD: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,91	1,76	10,27	5,21	7,52	24,49	18,09	52,28	18,09	52,28	33,65	
T2W_3D_FFE	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	402,90	1007,33	1672,00	1712,63	1716,00	1625,23	1601,33	1560,30	1510,00	1539,27	1419,80	1539,27	1419,80	1409,00	
	SD: 0,00	0,00	0,00	33,14	15,65	8,26	131,64	36,51	14,09	82,52	80,40	64,16	55,28	87,70	55,28	87,70	15,55	
PDW_DR_TSE	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	191,90	487,40	818,23	1104,53	1401,43	1700,40	1890,73	1948,13	1950,63	1942,20	1963,97	1942,20	1963,97	1295,20	
	SD: 0,00	0,00	0,00	29,32	28,85	26,55	25,33	10,43	27,66	34,73	12,14	3,96	7,59	47,59	7,59	47,59	146,57	
T1W_TSE	Mittelwert: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	674,43	1267,27	2272,57	3282,57	3878,37	3893,97	3350,93	3022,20	2526,50	3022,20	2526,50	670,63	
	SD: 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,54	111,11	21,95	76,85	114,35	94,19	79,10	3,77	88,47	3,77	88,47	155,91	

Tabelle 51: Messwerte im 1 Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm)

3D = Dreidimensional, Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Eisenoxidnanopartikel, FFE = Fast Field Echo, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, nm = Nanometer, PDW = Protonendichte-Wichtung, TIW = T1-Wichtung, T2W = T2-Wichtung, TSE = Turbo Spin Echo

12.3 Messdaten der 3 Tesla Magnetresonanztomografie

Sequenz	Konzentration		1	0.6	0.36	0.216	0.1296	0.07776	0.046656	0.0279936	0.0167904	0.01007	0.0060466	0.0036279	0.00217	0.00130	H <sub>2</sub> O
	Mittelwert:	SD:															
t2_fld1_trans_hemo	0.00	0.00	0.00	0.00	15.40	125.03	307.30	633.20	752.30	773.97	858.63	267.17	1004.40	458.20	1369.43	1221.37	
					21.78	59.66	172.33	291.24	410.41	377.59	365.88	341.48	432.66	383.52	263.42	282.70	
t2_se_trans_384	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.07	2.57	5.07	7.00	8.37	6.70	11.99	3.60
					0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.38	1.44	3.62	1.53	2.80	1.59	0.45	0.84
t2_se_trans_2.0mm (2D)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.13	0.17	0.33	0.50	1.23	0.90	1.07	0.93	0.35
					0.00	0.00	0.00	0.09	0.09	0.12	0.21	0.22	0.42	0.51	0.82	1.71	0.17
t2_se_trans_384_2Mfit	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.03	2.80	4.57	7.87	9.63	6.73	12.83	4.33
					0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39	1.02	1.84	2.11	2.08	1.72	0.90	0.69
t1_fld1_trans_2.0mm	0.00	0.00	0.00	4.23	16.47	24.70	28.53	53.67	62.57	52.13	39.60	25.40	33.80	26.97	12.33	10.37	2.93
				0.54	2.13	8.80	14.75	7.66	10.23	9.34	12.32	14.86	6.46	6.53	8.73	0.53	0.09

Tabelle 52: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)

2D = zweidimensional, HAuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelwert, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration		0.26666	0.17777	0.118519	0.07901	0.052675	0.035117	0.023411	0.015607	0.010405	0.00693	0.004624	0.003083	0.00205	0.00137	H <sub>2</sub> O
	Mittelwert:	SD:															
t2_fld1_trans_hemo	785.63	192.87	903.17	56.15	1370.67	1420.57	1334.73	1152.57	1455.17	1424.13	1269.80	1467.30	1284.80	1379.60	1408.70	1265.03	1433.33
					130.10	106.90	41.42	120.98	131.59	129.49	47.71	75.31	37.57	164.36	126.21	39.74	112.45
t2_se_trans_384	0.00	0.00	0.00	0.00	47.83	146.57	251.40	336.87	527.53	725.17	696.80	664.60	635.23	691.63	768.47	604.43	457.53
					3.55	7.41	4.18	0.96	12.96	30.45	2.97	2.63	0.48	18.37	25.57	8.72	2.64
t2_se_trans_2.0mm (2D)	0.00	0.00	0.00	0.00	56.30	163.60	259.53	324.03	515.63	731.33	683.67	664.53	642.60	745.30	876.83	725.97	562.33
					1.81	6.55	2.95	1.01	11.86	26.45	3.81	10.31	7.29	14.95	26.07	11.43	4.93
t2_se_trans_384_2Mfit	0.00	0.00	0.00	0.00	50.40	161.77	254.77	345.33	561.97	769.80	700.73	680.50	658.57	734.37	814.33	631.33	471.47
					2.49	10.23	1.27	0.33	15.32	27.45	3.79	9.76	5.12	19.27	23.27	11.32	4.09
t1_fld1_trans_2.0mm	55.13	60.23	79.97	79.83	61.57	57.30	65.07	58.97	38.47	33.33	22.13	22.13	22.13	21.83	16.40	10.00	0.62
			3.79	2.10	4.02	3.03	2.00	1.90	4.26	4.40	1.35	1.54	1.28	1.10	1.19	0.54	

Tabelle 53: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Tetrachlorogoldsäure (HAuCl<sub>4</sub>)

2D = zweidimensional, HAuCl<sub>4</sub> = Tetrachlorogoldsäure, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelwert, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	1200	720	432	259.2	155.52	93.312	55.9872	33.59232	20.155292	12.0932	7.259411	4.3535646	2.61213	1.56728	H <sub>2</sub> O
t2_fld2_trans_hemo	Mittelwert: SD:	51.80 183.63	556.63 174.01	623.83 187.57	556.63 146.78	566.10 152.21	656.60 199.75	640.77 216.43	383.70 128.04	907.13 175.49	350.03 290.45	682.50 174.81	685.07 54.93	72 173.02	8803 133.44	759.23 170.50
t2_use trans_384	Mittelwert: SD:	11.60 2.55	18.10 3.12	29.97 9.90	43.23 10.72	38.40 18.20	20.93 4.62	41.67 10.05	68.43 32.74	69.93 11.35	25.30 7.14	30.17 4.43	57.63 12.59	70.60 36.33	97.43 8.17	13.97 6.06
t2_use trans_2.0nm (320)	Mittelwert: SD:	7.53 1.13	9.93 1.18	22.63 7.20	49.50 12.08	49.73 9.16	49.73 1.60	32.47 14.32	51.70 24.11	69.77 5.80	12.77 7.67	14.33 2.13	57.40 21.53	99.00 14.45	104.93 8.57	5.67 0.48
t2_use trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	21.37 9.42	20.97 7.93	49.50 15.33	65.40 16.73	64.03 12.81	28.07 11.47	54.67 19.17	73.27 44.79	76.83 18.24	26.63 13.47	42.77 15.85	81.20 25.43	123.43 59.13	108.57 7.34	15.03 4.06
t1_fld2_trans_2.0nm	Mittelwert: SD:	29.83 4.66	35.23 10.23	43.33 11.06	38.13 7.95	33.80 4.37	45.60 14.81	49.23 15.42	38.83 13.54	41.47 5.96	38.10 12.74	59.60 14.22	62.63 17.68	59.13 8.23	61.67 3.82	27.13 3.63

Tabelle 54: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (AuNPs 4 nm)

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	47.4	28.44	17.064	10.2384	6.14304	3.683824	2.2114944	1.3268966	0.7961379	0.47768	0.2866096	0.1719658	0.10317	0.06190	H <sub>2</sub> O
t2_fld2_trans_hemo	Mittelwert: SD:	348.43 220.40	578.50 279.65	645.70 193.81	527.17 260.13	109.10 88.56	664.67 176.00	643.17 184.33	563.60 182.62	548.47 217.23	307.40 183.41	507.10 254.58	671.17 173.01	643.00 162.47	745.70 187.71	785.80 130.82
t2_use trans_384	Mittelwert: SD:	1.00 0.57	1.20 0.22	1.77 0.84	4.20 1.35	0.80 0.42	1.07 0.39	1.63 0.71	3.60 1.68	3.87 1.69	1.30 0.59	1.13 0.26	1.90 0.83	3.27 1.27	2.50 0.86	1.80 0.64
t2_use trans_2.0nm (320)	Mittelwert: SD:	1.40 0.51	1.87 0.21	0.57 0.24	2.83 0.90	1.13 1.09	1.50 0.36	0.43 0.05	1.60 0.70	2.30 1.07	0.97 0.45	1.90 0.29	0.43 0.12	1.67 0.54	1.80 0.65	1.33 0.05
t2_use trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	0.87 0.76	1.13 0.25	1.87 0.87	4.77 1.54	0.63 0.54	1.17 0.52	1.83 0.87	4.27 1.84	4.60 1.88	1.33 0.94	1.13 0.40	2.07 0.92	3.80 1.35	3.13 1.08	2.13 0.74
t1_fld2_trans_2.0nm	Mittelwert: SD:	2.30 1.06	3.00 0.99	3.07 1.30	3.73 1.26	0.60 0.59	3.03 1.05	3.13 1.21	3.47 1.44	3.37 0.83	2.07 1.08	2.83 0.98	3.03 0.87	3.03 1.02	2.80 0.88	4.83 0.97

Tabelle 55: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der ersten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration		47,4	28,44	17064,00	10,2384	6,14304	3,658524	2,2114944	1,3268966	0,7961379	0,47768	0,2566096	0,1719658	0,10317	0,06190	H <sub>2</sub> O
t2_t2d,trans_hemo	Mittelwert: SD:		386,93 180,99	489,53 325,27	603,27 264,23	591,37 194,91	530,83 123,85	559,87 292,86	571,10 292,39	545,17 240,69	530,47 201,41	534,43 153,95	663,87 286,38	648,87 288,63	385,53 186,18	792,23 163,56	682,63 273,36
t2_se,trans_384	Mittelwert: SD:		0,70 0,29	0,67 0,25	0,83 0,38	1,47 0,70	1,50 0,94	0,77 0,17	1,10 0,54	1,63 0,87	1,77 0,88	0,57 0,33	1,00 0,29	1,23 0,61	1,80 0,78	2,60 1,20	2,40 0,57
t2_se,trans_2,0nm (320)	Mittelwert: SD:		0,43 0,09	0,73 0,05	0,73 0,22	1,13 0,34	1,00 0,54	0,83 0,05	0,17 0,12	0,97 0,21	0,83 0,99	0,23 0,09	0,73 0,12	0,23 0,21	1,30 0,70	2,10 0,45	0,27 0,12
t2_se,trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:		0,83 0,17	0,57 0,52	1,10 0,22	2,10 0,49	2,07 1,19	0,70 0,51	1,27 0,54	2,23 0,46	2,23 0,78	0,90 0,22	0,70 0,41	1,47 0,54	2,37 0,58	3,20 0,43	0,90 0,22
t1_f2d,trans_2,0nm	Mittelwert: SD:		1,73 0,17	1,67 0,47	1,50 0,16	1,53 0,25	1,40 0,65	1,77 0,40	1,67 0,34	1,53 0,26	1,60 0,43	1,60 0,24	2,00 0,37	1,73 0,24	1,70 0,29	1,97 0,05	1,73 0,31

Tabelle 56: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der zweiten Probe der Goldnanopartikel mit einer Größe von 25 nm (AuNPs 25 nm)

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration		4,5	3	2	1,33333	0,8888888	0,5925925	0,3950617	0,2633744	0,1755529	0,11705	0,0780368	0,0520245	0,03468	0,02312	H <sub>2</sub> O
t2_t2d,trans_hemo	Mittelwert: SD:		959,47 40,82	985,73 93,23	1026,60 100,62	948,23 108,25	1012,00 108,01	975,30 118,72	1037,27 84,13	945,77 109,40	999,10 96,00	982,67 99,20	978,00 97,50	1042,90 100,04	961,23 93,50	975,03 146,81	1015,83 61,18
t2_se,trans_384	Mittelwert: SD:		2,57 0,49	2,30 0,54	3,77 0,49	5,37 0,46	5,00 0,51	2,37 0,65	3,97 0,62	5,33 0,48	6,00 0,65	2,97 0,21	2,90 0,54	4,20 0,45	6,10 0,37	6,87 0,09	2,73 0,25
t2_se,trans_2,0nm (320)	Mittelwert: SD:		1,10 0,57	0,83 0,50	1,73 0,92	4,00 1,10	4,00 1,39	1,17 0,61	1,27 0,53	3,97 1,07	5,23 1,48	1,30 0,16	0,90 0,16	1,83 0,62	4,93 1,17	6,87 1,11	1,07 0,33
t2_se,trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:		2,83 0,39	2,50 0,51	4,13 0,50	5,87 0,21	5,47 0,41	2,57 0,45	4,13 0,42	5,73 0,34	6,50 0,45	3,10 0,22	3,07 0,41	4,47 0,37	6,47 0,25	7,47 0,09	2,70 0,29
t1_f2d,trans_2,0nm	Mittelwert: SD:		3,27 0,12	4,47 0,12	5,33 0,29	5,00 0,00	4,37 0,05	4,03 0,05	5,10 0,14	4,70 0,16	4,50 0,00	3,00 0,00	4,40 0,33	5,10 0,14	5,00 0,00	5,00 0,00	3,00 0,00

Tabelle 57: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 45 nm (AuNPs 45 nm)

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo



Sequenz	Konzentration	0.2	0.12	0.072	0.0432	0.02592	0.015552	0.0093312	0.0055987	0.0033592	0.00201	0.0012093	0.0007255	0.00043	0.00026	H <sub>2</sub> O
t2_f2d_trans_hemo	Mittelwert: SD:	674.03 282.13	705.43 430.23	867.03 207.95	680.40 281.69	678.67 251.03	920.20 267.44	666.40 213.25	738.30 315.05	620.90 300.30	575.37 338.91	690.17 420.45	979.23 239.37	882.97 261.23	1057.17 256.96	932.70
t2_use_trans_384	Mittelwert: SD:	38.33 7.24	46.67 8.18	46.73 7.16	36.17 11.27	21.73 11.29	50.83 8.96	70.30 22.07	75.30 15.86	56.70 5.09	60.47 9.86	75.93 14.24	79.80 16.20	88.83 14.16	66.20 10.84	34.70
t2_use_trans_2.0nm (320)	Mittelwert: SD:	9.63 7.28	11.00 8.11	33.57 8.42	39.17 6.46	31.97 6.97	24.47 5.56	40.87 4.38	61.63 2.38	35.00 29.56	13.37 9.47	25.50 22.15	69.97 7.47	90.00 11.68	73.33 6.49	13.83
t2_use_trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	33.87 6.19	43.47 8.98	62.03 10.53	56.67 22.54	39.80 20.50	50.50 10.00	67.50 28.64	75.23 27.47	61.87 6.11	44.87 24.09	56.60 27.13	111.73 26.59	117.20 45.23	87.60 23.82	28.77
t1_f2d_trans_2.0nm	Mittelwert: SD:	28.20 12.88	33.80 11.60	40.03 10.70	29.57 15.52	30.83 0.94	40.73 4.43	27.17 2.50	27.87 1.76	16.03 2.92	35.40 11.88	50.17 20.71	45.23 17.81	42.20 10.89	33.37 12.68	27.73

Tabelle 58: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanopartikel mit einer Größe von 100 nm (AuNPs 100 nm)

2D = zweidimensional, AuNPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	0.788	0.4728	0.28368	0.17020	0.1021248	0.0612748	0.0367649	0.0220589	0.0132353	0.00794	0.0047647	0.0028388	0.00171	0.00102	H <sub>2</sub> O
t2_f2d_trans_hemo	Mittelwert: SD:	396.90 152.49	627.03 219.42	619.73 223.11	529.97 267.01	583.50 283.17	518.10 184.75	592.87 204.39	509.17 205.32	451.13 259.63	389.57 151.33	618.23 180.62	715.90 194.56	619.10 165.66	669.23 221.82	603.83
t2_use_trans_384	Mittelwert: SD:	0.57 0.25	0.60 0.28	0.97 0.12	2.10 0.78	2.17 1.02	0.87 0.37	0.90 0.29	1.93 0.66	2.07 0.90	0.80 0.50	0.73 0.29	0.93 0.34	0.97 0.78	2.47 0.37	0.87
t2_use_trans_2.0nm (320)	Mittelwert: SD:	0.03 0.05	0.10 0.08	0.07 0.09	0.47 0.21	1.73 0.68	0.60 0.14	0.23 0.26	0.93 0.50	1.33 0.90	0.20 0.08	0.50 0.14	0.17 0.17	0.53 0.25	1.83 0.45	0.23
t2_use_trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	0.40 0.36	0.50 0.36	0.90 0.08	0.90 0.83	2.33 1.18	0.63 0.45	0.90 0.37	2.03 0.74	2.40 0.71	0.97 0.62	0.70 0.37	1.00 0.37	2.17 0.87	2.77 0.37	0.97
t1_f2d_trans_2.0nm	Mittelwert: SD:	2.23 0.87	2.00 0.62	1.90 0.36	1.87 0.63	1.80 0.57	1.47 0.61	1.53 0.41	1.63 0.49	1.43 0.66	1.50 0.43	1.77 0.56	1.67 0.47	1.73 0.52	1.90 0.14	1.63

Tabelle 59: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Iohexol 300

2D = zweidimensional, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	49.862	33.2413	22.160888	14.7739	9.8492839	6.5661893	4.3774595	2.9183063	1.9455375	1.29702	0.8646833	0.5764555	0.38430	0.25620	H <sub>2</sub> O
t2_t2d1_trans_hemo	Mittelwert: SD:	89,87 136,41	870,03 153,17	1007,57 105,08	996,97 93,03	996,97 101,35	917,97 117,18	1011,30 104,26	970,53 93,80	967,50 109,13	827,77 229,65	932,77 96,99	1006,43 104,97	972,80 104,30	925,87 162,89	
t2_se trans_384	Mittelwert: SD:	1,73 0,49	2,30 0,86	3,17 0,61	5,20 0,43	4,73 0,61	2,67 0,82	4,73 0,73	3,50 0,29	5,90 0,29	6,10 0,78	3,57 0,62	4,13 0,90	6,50 0,36	6,83 0,05	2,47 0,50
t2_se trans_2,0mm	Mittelwert: SD:	0,60 0,14	0,87 0,17	1,37 0,54	4,20 0,43	4,43 0,63	1,63 1,11	1,67 0,65	4,77 0,60	6,20 0,60	3,83 0,78	1,40 0,75	2,43 0,78	5,97 0,41	8,07 0,26	1,17 0,46
t2_se trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	1,93 0,21	2,63 0,57	3,63 0,37	5,97 0,12	5,60 0,37	3,00 0,59	3,97 0,41	6,23 0,19	6,83 0,56	3,87 0,39	3,53 0,58	4,70 0,41	7,50 0,22	7,93 0,05	2,80 0,28
t1_t2d1_trans_2,0mm	Mittelwert: SD:	3,00 0,00	4,70 0,14	6,20 0,22	5,40 0,29	4,93 0,05	4,47 0,12	6,07 0,25	5,27 0,25	4,93 0,05	3,13 0,12	4,73 0,25	6,17 0,24	5,73 0,17	5,10 0,08	3,00 0,00

Tabelle 60: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen des Bariumsulfat (BaSO<sub>4</sub>)

2D = zweidimensional, BaSO<sub>4</sub> = Bariumsulfat, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration	6.66666	4.44444	2.9629639	1.97530	1.3168724	0.8779149	0.5852766	0.3901844	0.2601229	0.17341	0.1156101	0.0770734	0.05138	0.03425	H <sub>2</sub> O
t2_t2d1_trans_hemo	Mittelwert: SD:	966,97 82,36	893,33 54,59	998,80 95,71	983,70 87,54	928,13 83,11	876,00 53,70	900,70 95,91	979,60 97,49	913,40 26,13	985,20 95,29	887,57 61,64	992,70 96,07	969,67 98,46	916,60 84,94	974,67 88,89
t2_se trans_384	Mittelwert: SD:	23,80 0,22	24,07 0,21	28,67 0,71	30,93 1,29	25,60 0,50	24,10 0,16	28,40 0,78	30,97 1,52	26,13 0,38	26,07 0,66	24,90 0,36	29,13 1,21	32,57 2,05	27,80 0,59	23,37 0,12
t2_se trans_2,0mm	Mittelwert: SD:	28,57 0,50	28,90 0,29	36,43 0,56	40,13 0,90	31,33 0,52	29,67 0,37	36,23 0,46	40,77 0,83	32,50 0,62	32,97 0,37	30,53 0,37	37,60 0,54	43,07 0,87	35,70 0,45	28,83 0,23
t2_se trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	24,67 0,31	24,80 0,29	29,53 0,95	31,47 1,23	26,13 0,61	24,80 0,22	29,33 0,82	31,60 1,53	26,77 0,60	26,73 0,62	25,40 0,28	30,07 1,46	32,97 2,00	28,27 0,46	24,07 0,12
t1_t2d1_trans_2,0mm	Mittelwert: SD:	6,07 0,09	6,27 0,21	7,77 0,40	7,83 0,39	6,13 0,12	6,30 0,24	7,67 0,42	7,70 0,51	6,10 0,14	6,37 0,29	6,33 0,29	7,73 0,54	7,73 0,37	6,63 0,45	6,00 0,00

Tabelle 61: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 30 nm (AuNRs 30 nm)

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration		9.1	5.46	3.276	1.9656	1.17936	0.707616	0.4245696	0.2547417	0.1528480	0.09170	0.0550242	0.0330145	0.01980	0.01188	H <sub>2</sub> O
t2_fld2 trans_hemo	Mittelwert: SD:	364.47 263.16	637.50 231.78	472.13 259.50	442.27 239.10	442.27 239.10	440.23 235.10	618.17 172.04	611.97 217.66	374.47 188.71	459.33 218.24	471.77 169.98	692.63 179.18	419.80 233.85	614.80 196.50	769.73 170.10	771.37 160.12
t2_use trans_384	Mittelwert: SD:	0.37 0.31	0.57 0.37	0.54 0.37	0.87 0.50	1.17 0.87	1.30 0.90	0.47 0.31	0.73 0.41	1.07 0.87	1.50 0.70	0.73 0.25	0.50 0.36	1.07 0.24	1.43 0.49	1.40 0.41	0.57 0.17
t2_use trans_2,0nm	Mittelwert: SD:	0.53 0.33	0.33 0.17	0.10 0.14	0.43 0.05	0.77 0.14	1.30 0.79	0.50 0.16	0.10 0.14	0.60 0.36	0.80 0.37	0.23 0.19	0.53 0.17	0.40 0.28	0.87 0.37	1.30 0.37	0.13 0.09
t2_use trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	0.30 0.35	0.80 0.00	0.87 0.60	1.37 0.45	1.47 0.40	1.47 1.00	0.40 1.33	0.77 1.27	1.23 0.63	1.83 0.97	0.90 1.43	0.47 1.43	1.03 1.00	1.57 1.10	1.67 1.33	0.57 0.25
t1_fld2 trans_2,0nm	Mittelwert: SD:	1.07 0.57	1.23 0.62	0.93 0.62	0.83 0.53	1.00 0.41	1.00 0.41	1.33 0.60	1.27 0.58	0.63 0.49	0.97 0.37	1.43 0.34	1.43 0.45	1.00 0.78	1.10 0.42	1.33 0.38	1.53 0.39

Tabelle 62: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Goldnanostäbchen mit einer Größe von 100 nm (AuNRs 100 nm)

2D = zweidimensional, AuNRs = Goldnanostäbchen, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

Sequenz	Konzentration		12670	8446.66	5631.1111	3754.07	2502.7160	1668.4773	1112.3182	741.54549	494.36366	329.575	219.71718	146.47812	97.6520	65.1013	H <sub>2</sub> O
t2_fld2 trans_hemo	Mittelwert: SD:	0.00 0.00	32.60 23.08	222.63 26.67	457.23 37.72	811.93 26.24	811.93 26.24	1071.50 42.78	1489.60 96.50	1488.17 79.96	1470.53 97.78	1495.60 91.42	1477.60 105.22	1541.37 106.43	1438.33 109.83	1466.97 79.33	1512.07 100.94
t2_use trans_384	Mittelwert: SD:	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	1.10 0.16	2.00 0.14	3.77 0.12	5.13 0.12	4.77 0.24	6.60 0.42	12.47 0.05	14.10 0.16	3.83 0.29
t2_use trans_2,0nm	Mittelwert: SD:	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.97 0.09	2.03 0.40	2.10 0.29	1.57 0.17	3.07 0.19	8.03 0.87	10.23 0.76	1.83 1.11
t2_use trans_384_2Mitt	Mittelwert: SD:	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.67 0.09	1.63 0.05	3.77 0.25	5.43 0.21	5.87 0.53	8.07 0.57	14.27 0.39	15.57 0.19	5.23 0.58
t1_fld2 trans_2,0nm	Mittelwert: SD:	8.23 2.76	29.47 4.54	68.23 8.04	83.73 5.82	82.97 1.76	82.97 1.76	88.33 3.41	105.57 6.56	84.80 3.93	60.00 0.57	46.47 1.88	34.00 1.65	29.80 2.21	20.97 1.00	18.13 0.09	6.83 0.12

Tabelle 63: Messwerte im 3 Tesla Magnetresonanztomografen der Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe von 4 nm (Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs 4 nm)

2D = zweidimensional, Fe<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> NPs = Goldnanopartikel, H<sub>2</sub>O = destilliertes Wasser, mm = Millimeter, Mitt = Mittelung, nm = Nanometer, trans = transversal, TSE = Turbo Spin Echo

## **N. DANKSAGUNG**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer bedanken, für die Möglichkeit der Anfertigung einer Doktorarbeit in der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen, sowie seine hilfreichen Korrekturen und Anregungen.

Ich bedanke mich herzlichst bei Frau Dr. Kerstin von Pückler für die herausragende Betreuung, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und in jeder Situation für mich da war.

Mein weiterer Dank geht an die Arbeitsgruppe Biophotonik des Fachbereiches Physik der Philipps Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Parak, sowie an Frau PhD Neus Torres Feliu und Herrn Xing Sun für die Bereitstellung der Proben und die tatkräftige Unterstützung.

Weiter Danke geht an das Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie der Justus-Liebig-Universität Gießen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold. Besonderem Dank gilt Frau Manuela Heimann, die mich in allen labortechnischen Fragen vorbildlich beraten hat.

Für die statistische Betreuung und der Aufarbeitung meiner Daten sowie den entsprechenden Erklärungen danke ich Herrn Dr. Klaus Failing, Frau Marion Sparenberg und Herrn Andreas Schaubmar von der AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Ich danke meinen Freunden und Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen für die vielen Ratschläge und die persönliche Unterstützung. Besonders möchte ich Frau Karolina von Tiesenhausen danken für die Korrektur der Übersetzungen und für die einzigartige Freundschaft die uns verbindet, Frau Ella Wenz für das Mitwirken an den bildgebenden Verfahren und Frau Dr. Sylke Enderlein für das Mitwirken an der statistischen Auswertung.

Mein größter Dank geht an meine Familie, die mich mein ganzes Leben lang liebevoll überstützt und ermutigt haben nach der Sternen zu greifen. Außerdem möchte ich mich bei Synke und Torsten Buchmann bedanken, für die jahrlange Unterstützung und ohne die ich nie das Studium der Veterinärmedizin begonnen hätte. Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Freund Robert bedanken, weil er trotz großer Entfernung immer an meiner Seite weilt und kompromisslos für mich da ist.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
[redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)  
[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

ISBN: 978-3-8359-6714-4



Photo cover: © Meletios Verras @ iStockPhoto.com